

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeplion 25 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 50 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 75 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 100 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 150 mg injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 39 mg paliperidonpalmitat, vilket motsvarar 25 mg paliperidon.

50 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 78 mg paliperidonpalmitat, vilket motsvarar 50 mg paliperidon.

75 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 117 mg paliperidonpalmitat, vilket motsvarar 75 mg paliperidon.

100 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 156 mg paliperidonpalmitat, vilket motsvarar 100 mg paliperidon.

150 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 234 mg paliperidonpalmitat, vilket motsvarar 150 mg paliperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotsuspension.

Suspensionen är vit till benvit. Suspensionen har neutralt pH (ungefär 7,0).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xeplion är indicerat för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som har stabiliserats med paliperidon eller risperidon.

Hos ett urval av patienter med schizofreni och som tidigare svarat på oralt paliperidon eller risperidon kan Xeplion användas utan föregående stabilisering med oral behandling, om de psykotiska symtomen är lindriga till måttliga och en långverkande injektion behövs.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av Xeplion är 150 mg på behandlingsdag 1 och 100 mg en vecka senare (dag 8), där båda doserna administreras i deltamuskeln för att terapeutiska koncentrationer snabbt ska kunna uppnås (se avsnitt 5.2). Den tredje dosen bör administreras en månad efter den andra startdosen. Rekommenderad månatlig underhållsdos är 75 mg. Vissa patienter kan behöva lägre eller högre doser inom det rekommenderade dosintervallet på 25 till 150 mg. Det avgörs av den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil. Patienter med övervikt eller fetma kan behöva doser i övre delen

av intervallet (se avsnitt 5.2). Efter den andra startdosen kan månatliga underhållsdoser administreras antingen i deltamuskeln eller i gluteusmuskeln.

Justering av underhållsdosen kan göras månatligen. När dosjusteringar görs ska Xeplions depotegenskaper beaktas (se avsnitt 5.2), eftersom den fullständiga effekten av underhållsdoserna kanske inte uppträder förrän efter flera månader.

Byte från oral depotberedning av paliperidon eller oralt risperidon till Xeplion

Xeplion ska sättas in på det sätt som beskrivs i början av avsnitt 4.2 ovan. Vid månatlig underhållsbehandling med Xeplion kan patienter som tidigare stabiliserats med olika doser av depottabletter av paliperidon nå liknande steady-state-exponering av paliperidon genom injektion. De underhållsdoser av Xeplion som behövs för att nå liknande steady-state-exponering visas här:

Doser av depottabletter av paliperidon och Xeplion som behövs för att nå liknande paliperidonexponering vid steady-state vid underhållsbehandling	
Tidigare dos av depottablett av paliperidon	Xeplion-injektion
3 mg om dagen	25–50 mg varje månad
6 mg om dagen	75 mg varje månad
9 mg om dagen	100 mg varje månad
12 mg om dagen	150 mg varje månad

Tidigare oralt paliperidon eller oralt risperidon kan sättas ut samtidigt som behandlingen med Xeplion sätts in. Hos vissa patienter kan en gradvis utsättning vara fördelaktig. Hos vissa patienter kan ett byte från högre orala paliperidondoser (t.ex. 9–12 mg om dagen) till gluteusmuskelinjektioner med Xeplion ge en lägre plasmaexponering under de första 6 månaderna efter bytet. Därför kan injektion i deltamuskeln övervägas som ett alternativ under de första 6 månaderna.

Byte från långtidsverkande risperidoninjektion till Xeplion

När patienterna ska byta från långtidsverkande risperidoninjektion administreras istället den inledande Xeplion-dosen vid tidpunkten för nästa inplanerade injektion. Xeplion ska sedan administreras en gång per månad. Insättningsdosregimen för den första veckan, innefattande de intramuskulära injektionerna (dag 1 respektive dag 8) som beskrevs i avsnitt 4.2 ovan, behövs inte.

Patienter som tidigare stabiliserats med olika doser av långtidsverkande risperidoninjektioner kan nå liknande steady-state-exponering för paliperidon vid underhållsbehandling med månatliga doser av Xeplion i enlighet med följande:

Doser av långtidsverkande risperidoninjektioner och Xeplion som krävs för att nå liknande paliperidonexponering vid steady-state	
Tidigare dos av långtidsverkande risperidoninjektion	Xeplion-injektion
25 mg varannan vecka	50 mg varje månad
37,5 mg varannan vecka	75 mg varje månad
50 mg varannan vecka	100 mg varje månad

Utsättning av antipsykotiska läkemedel ska göras i enlighet med lämplig produktinformation. Om Xeplion sätts ut måste dess depotegenskaper beaktas. Behovet av fortsatt läkemedelsbehandling av befintliga extrapyramidala symtom (EPS) bör utvärderas regelbundet.

Missade doser

Undvika missade doser

Det rekommenderas att den andra insättningsdosen av Xeplion ges en vecka efter den första dosen. För att undvika att en dos missas kan patienterna få den andra dosen 4 dagar före eller efter den dag (dag 8) då den skulle ha administrerats. På samma sätt rekommenderas att den tredje injektionen och efterföljande injektioner efter insättningsregimen administreras en gång per månad. För att undvika att

en månatlig dos missas kan patienterna få injektionen upp till 7 dagar före eller efter den dag i månaden då dosen den egentligen skulle ha administrerats.

Om det planerade datumet för den andra Xeplion-injektionen (dag 8 ± 4 dagar) missas, beror den rekommenderade nya behandlingsinledningen på hur lång tid som har gått sedan patienten fick den första injektionen.

Missad andra insättningsdos (< 4 veckor efter den första injektionen)

Om mindre än 4 veckor har gått sedan den första injektionen ska patienten få den andra injektionen på 100 mg i deltamuskeln så snart som möjligt. En tredje Xeplion-injektion på 75 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln ska administreras 5 veckor efter den första injektionen (oavsett tidpunkten för den andra injektionen). Därefter följer den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad andra insättningsdos (4-7 veckor efter den första injektionen)

Om det har gått 4 till 7 veckor sedan den första injektionen av Xeplion ska doseringen återupptas med två injektioner om 100 mg på följande sätt:

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt
2. en andra injektion i deltamuskeln en vecka senare
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad andra insättningsdos (> 7 veckor efter den första injektionen)

Om det har gått mer än 7 veckor sedan den första injektionen av Xeplion, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Xeplion ovan.

Missad månatlig underhållsdos (1 månad till 6 veckor)

Efter insättningen rekommenderas en månatlig injektionscykel för Xeplion. Om mindre än 6 veckor har gått sedan den sista injektionen ska den tidigare stabiliserade dosen administreras så snart som möjligt och sedan följas av injektioner en gång per månad.

Missad månatlig underhållsdos (> 6 veckor till 6 månader)

Om mer än 6 veckor har gått sedan den sista injektionen av Xeplion rekommenderas följande:

För patienter som är stabiliserade med doser på 25 till 100 mg

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt med samma dos som patienten tidigare var stabiliserad på
2. en andra injektion i deltamuskeln (samma dos) en vecka senare (dag 8)
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

För patienter som är stabiliserade med 150 mg

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt med en dos på 100 mg
2. en andra injektion i deltamuskeln en vecka senare (dag 8) med en dos på 100 mg
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad månatlig underhållsdos (> 6 månader)

Om det har gått mer än 6 månader sedan den sista injektionen av Xeplion, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Xeplion ovan.

Särskilda populationer

Äldre

Effekt och säkerhet hos patienter som är äldre än 65 år har inte fastställts.

Dosrekommendationerna av Xeplion är i allmänhet desamma för äldre patienter med normal njurfunktion som för yngre vuxna patienter med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha försämrad njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas (se *Nedsatt njurfunktion* nedan för dosrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion).

Nedsatt njurfunktion

Xeplion har inte studerats systematiskt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80 ml/min) rekommenderas insättning av Xeplion med en dos på 100 mg på behandlingsdag 1 och sedan 75 mg en vecka senare. Båda doserna ska administreras i deltamuskeln. Den rekommenderade månatliga underhållsdosen är 50 mg med ett intervall på 25 till 100 mg beroende på patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Xeplion rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Utifrån erfarenheterna med oralt paliperidon krävs inga dosjusteringar för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom paliperidon inte har studerats för patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet för sådana patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Xeplion hos barn och ungdomar < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Xeplion är endast avsett för intramuskulär administrering. Det får inte administreras på något annat sätt. Det ska injiceras långsamt, djupt in i deltamuskeln eller gluteusmuskeln. Varje injektion ska administreras av sjukvårdspersonal. Administreringen ska göras med en enda injektion. Dosen ska inte ges i delade injektioner.

Insättningsdoserna på dag 1 och dag 8 måste administreras i deltamuskeln för att terapeutiska koncentrationer snabbt ska kunna uppnås (se avsnitt 5.2). Efter den andra startdosen kan månatliga underhållsdoser administreras antingen i deltamuskeln eller i gluteusmuskeln. I händelse av smärta vid injektionsstället ska byte från gluteus- till deltainjektioner (och vice versa) övervägas om detta obehag blir stort för patienten (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas också att injektionerna alternerande ges i vänster och höger sida (se nedan).

För bruksanvisning och hantering av Xeplion, se bipacksedel (information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal).

Administrering i deltamuskeln

Rekommenderad nålstorlek för insättnings- och underhållsadministrering av Xeplion i deltamuskeln avgörs av patientens vikt. För patienter ≥ 90 kg, rekommenderas en 1½ tum, 22 gauge nål (38,1 mm x 0,72 mm). För patienter < 90 kg, rekommenderas en 1 tum, 23 gauge nål (25,4 mm x 0,64 mm). Deltamuskelinjektioner ska alterneras mellan de två deltamuskelnerna.

Administrering i gluteusmuskeln

Rekommenderad nålstorlek för underhållsadministrering av Xeplion i gluteusmuskeln är 1½ tum, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Administrering ska göras i den övre, yttre kvadranten av gluteusområdet. Gluteusmuskelinjektioner ska alterneras mellan de två gluteusmusklerna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot risperidon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning hos patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd

Xeplion ska inte användas för att behandla patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd när omedelbar symtomkontroll krävs.

QT-intervall

Försiktighet ska iakttas när paliperidon förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller en familjehistoria av QT-förlängning, och detta gäller också vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinase, har rapporterats uppträda vid behandling med paliperidon. Ytterligare kliniska tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom ska paliperidon sättas ut.

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har associerats med induktion av tardiv dyskinesi. Detta tillstånd karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser som främst drabbar tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive paliperidon, övervägas.

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av Xeplion. Agranulocytos har rapporterats mycket sällsynt (<1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet. Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättning av Xeplion ska övervägas vid första tecknet på en kliniskt signifikant minskning av antal vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer. Patienter med kliniskt signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal < 1 x 10⁹/l) ska avsluta behandlingen med Xeplion och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

Överkänslighetsreaktioner

Anafylaktiska reaktioner hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon har i sällsynta fall rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.1 och 4.8).

Om överkänslighetsreaktioner uppstår, avbryt användningen av Xeplion; sätt in allmän understödjande behandling efter kliniskt behov och övervaka patienten tills tecken och symtom försvinner (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes, inklusive diabeteskoma och ketoacidosis, har rapporterats under behandling med paliperidon. Adekvat klinisk övervakning

rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med Xeplion ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll.

Viktökning

Signifikant viktuppgång har rapporterats vid användning av Xeplion. Vikten ska kontrolleras regelbundet.

Användning hos patienter med prolaktinberoende tumörer

Studier av vävnadsodlingar tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Även om ingen tydlig association till administrering av antipsykotiska läkemedel ännu kunnat påvisas i kliniska och epidemiologiska studier, rekommenderas försiktighet till patienter med relevant sjukdomshistoria. Paliperidon ska användas med försiktighet till patienter med befintliga tumörer som kan vara prolaktinberoende.

Ortostatisk hypotoni

Paliperidon kan utlösa ortostatisk hypotoni hos vissa patienter, beroende på läkemedlets alfablockerande aktivitet.

Baserat på poolade data från tre placebokontrollerade, 6 veckor långa prövningar av orala depottabletter av paliperidon med fast dos (3, 6, 9 och 12 mg), har ortostatisk hypotoni rapporterats av 2,5 % av patienterna som behandlades med oral paliperidon, jämfört med 0,8 % av patienterna som behandlades med placebo. Xeplion ska användas med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt eller -ischemi, överledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom eller tillstånd som predisponerar för hypotoni (t.ex. dehydrering och hypovolemi).

Kramper

Xeplion ska användas med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna av paliperidon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför rekommenderas dosjusteringar för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Xeplion rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data tillgängliga för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C). Försiktighet rekommenderas om paliperidon ges till sådana patienter.

Äldre patienter med demens

Xeplion har inte studerats på äldre patienter med demens. Xeplion ska användas med försiktighet till äldre patienter med demens med riskfaktorer för stroke.

Den erfarenhet som nämns nedan för risperidon anses gälla även för paliperidon.

Totalmortalitet

I en metaanalys av 17 kontrollerade kliniska prövningar framkom att äldre patienter med demens som behandlades med andra atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol, olanzapin

och quetiapin, hade ökad mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade patienter. Bland dem som behandlades med risperidon var mortaliteten 4 % jämfört med 3,1 % för placebo.

Cerebrovaskulära biverkningar

En omkring 3 gånger så stor risk för cerebrovaskulära biverkningar har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar med dementa patienter som behandlas med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol och olanzapin. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Läkare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av Xeplion till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens, eftersom båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med frekventa fall.

Priapism

Antipsykotiska läkemedel med alfaadrenerga blockerande effekter (inklusive risperidon) har rapporterats inducera priapism. Efter marknadsintroduktionen har priapism även rapporterats för oralt paliperidon, den aktiva metaboliten av risperidon. Patienter ska upplysas om att uppsöka akutsjukvård i de fall då priapism inte upphört inom 4 timmar.

Reglering av kroppstemperatur

Rubbningar av kroppens förmåga att sänka kroppstemperaturen har associerats med antipsykotiska läkemedel. Tillbörlig försiktighet förordas när Xeplion förskrivs till patienter som kommer att hamna i situationer som kan bidra till en höjning av kroppstemperaturen, t.ex. krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig medicinering med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för venös tromboembolism bör samtliga möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Xeplion och förebyggande åtgärder sättas in.

Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt har observerats i prekliniska studier med paliperidon. Denna effekt kan, om den uppträder hos människor, maskera tecken och symtom på överdosering av vissa läkemedel eller på tillstånd som tarmobstruktion, Reyes syndrom och hjärntumör.

Administrering

Försiktighet måste iakttas för att undvika oavsiktlig injektion av Xeplion i ett blodkärl.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg blockerande effekt, t.ex. Xeplion (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-adrenerg

blockerande effekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet förordas vid förskrivning av Xeplion tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, t.ex. antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid), antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa andra antipsykotiska läkemedel och vissa malariamedel (t.ex. meflokin). Denna lista är endast indikativ och inte heltäckande.

Potential hos Xeplion att påverka andra läkemedel

Paliperidon förväntas inte ge upphov till några kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer.

Mot bakgrund av de primära CNS-effekterna hos paliperidon (se avsnitt 4.8), ska Xeplion användas med försiktighet då det ges i kombination med andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, etc. eller alkohol.

Paliperidon kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister. Om denna kombination bedöms som nödvändig, i synnerhet i slutskedet av Parkinsons sjukdom, ska var och en av behandlingarna förskrivas i lägsta effektiva dos.

På grund av läkemedlets potential att inducera ortostatisk hypotoni (se avsnitt 4.4), kan en additiv effekt observeras när Xeplion administreras tillsammans med andra terapeutiska medel som har sådan potential t.ex. andra antipsykotika samt tricykliska antidepressiva läkemedel.

Försiktighet rekommenderas om paliperidon används i kombination med andra läkemedel som är kända att sänka kramptröskeln (t.ex. fenotiaziner eller butyrofenoner, tricykliska antidepressiva eller SSRI, tramadol, meflokin, etc.).

Samadministrering av orala depottabletter av paliperidon vid steady-state (12 mg en gång dagligen) med depottabletter av natriumvalproat (500 mg till 2000 mg en gång dagligen) påverkade inte de farmakokinetiska egenskaperna hos valproat.

Inga interaktionsstudier har utförts för Xeplion och litium, men en farmakokinetisk interaktion är inte trolig.

Potential hos andra läkemedel att påverka Xeplion

Studier *in vitro* tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 i ytterst liten omfattning kan vara involverade i metabolismen av paliperidon, men det finns inga indikationer varken *in vitro* eller *in vivo* på att dessa isoenzymer spelar någon betydelsefull roll i paliperidons metabolism. Samtidig tillförsel av oralt paliperidon och paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, visade ingen kliniskt signifikant effekt på paliperidons farmakokinetik.

Samadministrering av en oral depotberedning av paliperidon en gång dagligen och karbamazepin 200 mg två gånger dagligen orsakade en minskning på ca 37 % av medelvärdet för C_{max} och AUC av paliperidon vid steady-state. Denna minskning orsakas till största delen av en ökning på 35 % av paliperidons renala clearance, vilket troligen beror på att karbamazepin inducerar renalt P-gp. En obetydlig minskning av mängden aktiv substans som utsöndras oförändrad i urinen tyder på att effekten på paliperidons CYP-metabolism eller biotillgänglighet vid samtidig administrering av karbamazepin var liten. En större minskning av plasmakoncentrationen av paliperidon skulle kunna ses vid högre doser av karbamazepin. Vid insättning av karbamazepin ska dosen av Xeplion utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättning av karbamazepin, då dosen av Xeplion ska utvärderas och sänkas vid behov.

Samadministrering av en engångsdos av en oral depottablett av paliperidon 12 mg med depottabletter av natriumvalproat (två 500 mg tabletter en gång dagligen) ledde till ca 50 % ökning av paliperidons C_{max} och AUC. Detta beror troligen på ökad oral absorption. Eftersom ingen effekt på systemisk clearance observerades förväntas inte någon signifikant interaktion mellan depottabletter av natriumvalproat och intramuskulära injektioner av Xeplion. Denna interaktion har inte studerats med Xeplion.

Samtidig användning av Xeplion och risperidon eller med oralt paliperidon

Eftersom paliperidon är den huvudsakliga aktiva metaboliten av risperidon ska försiktighet iakttas när Xeplion administreras samtidigt med risperidon eller med oralt paliperidon under längre perioder. Säkerhetsdata avseende samtidig användning av Xeplion med andra antipsykotika är begränsade.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med paliperidon saknas. Intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat och oralt administrerat paliperidon var inte teratogent i djurstudier, men andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter har observerats (se avsnitt 5.3). Nyfödda som har exponerats för paliperidon under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant. Xeplion ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Paliperidon passerar över i bröstmjolk i sådan omfattning att effekter på det ammade spädbarnet är sannolika om terapeutiska doser ges till den ammande kvinnan. Xeplion ska inte användas under amning.

Fertilitet

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paliperidon kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet för Xeplion har fastställts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar var sömnlöshet, huvudvärk, ångest, övre luftvägsinfektion, reaktion vid administreringsstället, parkinsonism, viktökning, akatysi, agitation, sedation/somnolens, illamående, förstoppning, yrsel, muskuloskeletal smärta, takykardi, tremor, buksmärta, kräkningar, diarré, fatigue och dystoni. Av dessa föreföll akatysi och sedation/somnolens vara dosberoende.

Biverkningstabell

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats för paliperidon, sorterade på frekvenskategori uppskattad från kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. Följande termer och frekvenser används:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Infektioner och infestationer		övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, influensa	lunginflammation, bronkit, luftvägsinfektion, sinusit, cystit, öroninfektion, tonsillit, onykomykos, cellvävs-inflammation	ögoninfektion, akarodermatit, subkutan abscess	
Blodet och lymfsystemet			minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi	neutropeni, förhöjt eosinofiltantal	agranulocytos
Immunsystemet			överkänslighet		anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet		hyperprolaktinemi ^b		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen	
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktökning, viktminskning, minskad aptit	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemi, ökad aptit, anorexi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt blodkolesterol	diabetisk ketoacidosis, hypoglykemi, polydipsi	vattenförgiftning
Psykiska störningar	sömnlöshet ^c	agitation, depression, ångest	sömnstörning, mani, minskad libido, nervositet, mardrömmar	förvirring, känslomässig avtrubning, anorgasmi	
Centrala och perifera nervsystemet		parkinsonism ^c , akatisi ^c , sedation/somnolens, dystoni ^c , yrsel, dyskinesi ^c , tremor, huvudvärk	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	maligt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner ^e , balansstörning, koordinations-svårigheter	diabeteskoma, huvudtremor
Ögon			dimsyn, konjunktivit, torra ögon	glaukom, ögonrörelsestörning, ögonrullningar, fotofobi, ökat tårflöde, okulär hyperemi	floppy iris syndrome (intraoperativ)
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		takykardi	atrioventrikulärt block, överledningsrubbningsar, förlängt QT-intervall vid EKG, postural ortostatiskt takykardisyndrom, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	förmaksflimmer, sinusarytmi	
Blodkärl		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni	venös trombos, flushing	lungemboli, ischemi

Organsystemklass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta, nästäppa	dyspné, täppthet i luftvägarna, pipande och väsande andning, faryngolaryngeal smärta, epistaxis	sömnapné-syndrom, lungstas, biljud	hyperventilering, aspirations-pneumoni, dysfoni
Magtarmkanalen		buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, tandvärk	bukobehag, gastroenterit, dysfagi, muntorrhet, flatulens	pankreatit, svullen tunga, feces-inkontinens, fekalom, keilit	Tunntarms-obstruktion, ileus
Lever och gallvägar		transaminas-ökning	gammaglutamyl-transferasökning, leverenzymökning		gulsot
Hud och subkutan vävnad			urtikaria, pruritus, utslag, alopeci, eksem, torr hud, erytem, akne	läkemedelsutslag, hyperkeratos, mjäll	angioödem, missfärgning av hud, seborroisk dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatin-fosfokinas i blod, muskelspasmer, ledstelhet, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys, ledsvullnad	onormal hållning
Njuror och urinvägar			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					neonatalt utsättnings-syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		amenorré, galaktorré	erektil dysfunktion, ejakulations-störning, menstruations-störning ^e , gynekomasti, sexuell dysfunktion, bröstsmärta	bröstobehag, mjölkstockning, bröstförstoring, vaginal flytning	priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		pyrexia, asteni, fatigue, reaktion vid injektions-stället	ansiktsödem, ödem ^e , ökad kroppstemperatur, onormal gång, bröstorgssmärta, obehag i bröstorgen, sjukdomskänsla, induration	hypotermi, frossa, törst, utsättnings-syndrom, abscess vid injektionsstället, cellulit vid injektionsstället, cysta vid injektionsstället, hematoma vid injektionsstället	minskad kroppstemperatur, nekros vid injektionsstället, sår vid injektionsstället
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer			fall		

Organsystemklass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a

- ^a Frekvensen för dessa biverkningar faller under kategorin ”ingen känd frekvens” eftersom de inte observerades i kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. De härrörde antingen från spontanrapporter efter marknadsintroduktion och frekvensen kan därmed inte fastställas, eller så härrörde de från data från kliniska prövningar med risperidon (oavsett beredning) eller oralt paliperidon.
- ^b Avser ”Hyperprolaktinemi”, se nedanför.
- ^c Avser ”Extrapyramidala symtom”, se nedanför.
- ^d I placebo-kontrollerade, pivotala kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,32% av de Xeplion-behandlade individerna, jämfört med en andel på 0,39% i placebogrupper. Total incidens i alla kliniska prövningar var 0,65% för alla individer som behandlats med paliperidonpalmitat.
- ^e **Sömlöshet innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** Grand mal-kramp. **Ödem innefattar:** generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem. **Menstruationsstörning innefattar:** fördröjd menstruation, oregelbunden mens, oligomenorré.

Biverkningar noterade för beredningar med risperidon

Eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon är biverkningsprofilen för dessa läkemedel (både orala och injicerbara formuleringar) relevanta för varandra.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Anafylaktisk reaktion

Efter marknadsintroduktionen av Xeplion har i sällsynta fall en anafylaktisk reaktion rapporterats hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Den vanligast rapporterade biverkningen relaterad till injektionsstället var smärta. De flesta av dessa reaktioner rapporterades vara lindriga till måttliga. Subjektiva bedömningar av smärta vid injektionsstället på en VAS-skala tenderade att minska i frekvens och intensitet över tid i samtliga fas 2- och 3-studier med Xeplion. Injektioner i deltamuskeln uppfattades som något mer smärtsamma än motsvarande injektioner i gluteusmuskeln. Andra reaktioner vid injektionsstället var i de flesta fall lindriga och utgjordes av bland annat förhårdnader (vanligt), pruritus (mindre vanligt) och knutor (sällsynt).

Extrapyramidala symtom (EPS)

EPS inkluderar en poolad analys av följande termer: parkinsonism (inkluderar salivhypersekretion, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kuggghjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk vilotremor), akatysi (inkluderar akatysi, rastlöshet, hyperkinesi och restless legs-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni (innefattar: dystoni, hypertoni, tortikollis, ofrivilliga muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, spasm i ansiktet, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus) och tremor. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symptom är inkluderade vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung.

Viktökning

I en 13 veckor lång studie med insättningsdosen på 150 mg förelåg en dosberoende trend för den andel individer som uppvisade en onormal viktuppgång på $\geq 7\%$, med 5 % incidens i placebogrupper jämfört med 6 %, 8 % och 13 % i de grupper som fick Xeplion i doser om 25 mg, 100 mg respektive 150 mg.

Under den 33 veckor långa öppna övergångs/underhållsperioden i en prövning för att långsiktigt förebygga återfall, uppfyllde 12 % av de Xeplion-behandlade patienterna detta kriterium (viktuppgång på $\geq 7\%$ från dubbelblindningsfas till slutpunkt). Medelvärdet (SA) av viktförändringen från baslinjen i den öppna delen var + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinemi

I kliniska prövningar observerades medianökningar av serumprolaktin hos patienter av båda könen som fick Xeplion. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer (t.ex. amenorré, galaktorré, menstruella rubbningar, gynekomasti) rapporterades för totalt < 1 % av patienterna.

Klasseffekter

QT-förlängning, ventrikulärritmier (ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi), plötslig oförklarad död, hjärtstopp och torsade de pointes kan uppträda vid behandling med antipsykotika.

Fall av venös tromboembolism, inkluderande fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats för antipsykotiska läkemedel (med okänd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

I allmänhet är de tecken och symtom som kan förväntas, de som orsakas av att paliperidons kända farmakologiska effekter blir för stora, dvs. dåsighet och sedering, takykardi och hypotoni, QT-förlängning samt extrapyramidala symtom. Torsade de pointes och ventrikelflimmer har rapporterats för en patient i samband med överdosering av oralt paliperidon. I fråga om akut överdosering ska man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

Behandling

Man ska även väga in läkemedlets depotkaraktär och paliperidons långa elimineringshalveringstid när man tar ställning till patientens behandlingsbehov och återhämtning. Det finns ingen specifik antidot för paliperidon. Generella understödjande åtgärder ska sättas in. Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation.

Kardiovaskulär övervakning ska påbörjas omedelbart och ska innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX13

Xeplion innehåller en racemisk blandning av (+)- och (-)-paliperidon.

Verkningsmekanism

Paliperidon är en selektiv blockerare av monoamineffekter och har farmakologiska egenskaper som skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptika. Paliperidon binder starkt till serotonerga 5-HT₂- och dopaminerga D₂-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa-1-adrenerga receptorer och, i mindre

utsträckning, H1-histaminerga och alfa-2-adrenerga receptorer. Den farmakologiska aktiviteten hos (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon är kvalitativt och kvantitativt likartad.

Paliperidon är inte bundet till kolinergera receptorer. Även om paliperidon är en stark D2-antagonist, vilket anses mildra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar medlet mindre katalepsi och försämrar de motoriska funktionerna i mindre utsträckning än traditionella neuroleptika. Dominerande central serotoninantagonism kan minska paliperidons tendens att orsaka extrapyramidala biverkningar.

Klinisk effekt

Akut behandling av schizofreni

Effekten av Xeplion vid akut behandling av schizofreni fastställdes i fyra korta (en på 9 veckor och tre på 13 veckor), dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier med fast dos hos vuxna slutenvårdspatienter med akut återfall som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. De fasta doserna av Xeplion gavs i dessa studier på dag 1, 8 och 36 i den 9 veckor långa studien och i de 13 veckor långa studierna även på dag 64. Inga ytterligare, kompletterande orala antipsykotika behövdes under den akuta behandlingen av schizofreni med Xeplion. Det primära effektmåttet definierades som en minskning av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) såsom visas i tabellen nedan. PANSS är en validerad skattningsskala, bestående av fem faktorer, som används för att utvärdera positiva symtom, negativa symtom, desorganiserat tankemönster, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression. Funktion utvärderades med hjälp av PSP-skalan (Personal and Social Performance scale). PSP är en validerad skala där läkare bedömer patientens personliga och sociala funktion inom fyra områden: socialt värdefulla aktiviteter (arbete och studier), personliga och sociala relationer, förmågan att ta hand om sig själv samt störande och aggressiva beteenden.

I en 13 veckor lång studie (n = 636) som jämförde tre fasta doser av Xeplion (inledande deltamuskelinjektion på 150 mg följt av 3 gluteus- eller deltadoser på antingen 25 mg/4 veckor, 100 mg/4 veckor eller 150 mg/4 veckor) med placebo förbättrade samtliga Xeplion-doser den totala PANSS-poängen mer än placebo. I denna studie uppvisade både behandlingsgruppen 100 mg/4 veckor och 150 mg/4 veckor, men inte gruppen 25 mg/4 veckor, statistiskt signifikant förbättring av PSP-poäng jämfört med placebo. Dessa resultat stöder att effekt erhålls över hela behandlingsperioden och förbättring i PANSS-poäng och observerades så tidigt som dag 4, med signifikant skillnad från placebo i 25 mg- och 150 mg-Xeplion-grupperna på dag 8.

Resultaten från de övriga studierna gav statistiskt signifikanta resultat till fördel för Xeplion, förutom för 50 mg-dosen i en studie (se tabellen nedan).

Totalpoäng på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) – förändring från baslinjevärdet till effektmått LOCF för studierna R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 och R092670-PSY-3007: analysset för primär effekt					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Medelvärde vid baslinjen (SA)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Medelförändring (SA)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-värde (mot placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Medelvärde vid baslinjen (SA)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Medelförändring (SA)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-värde (mot placebo)	--		0,193	0,019	--

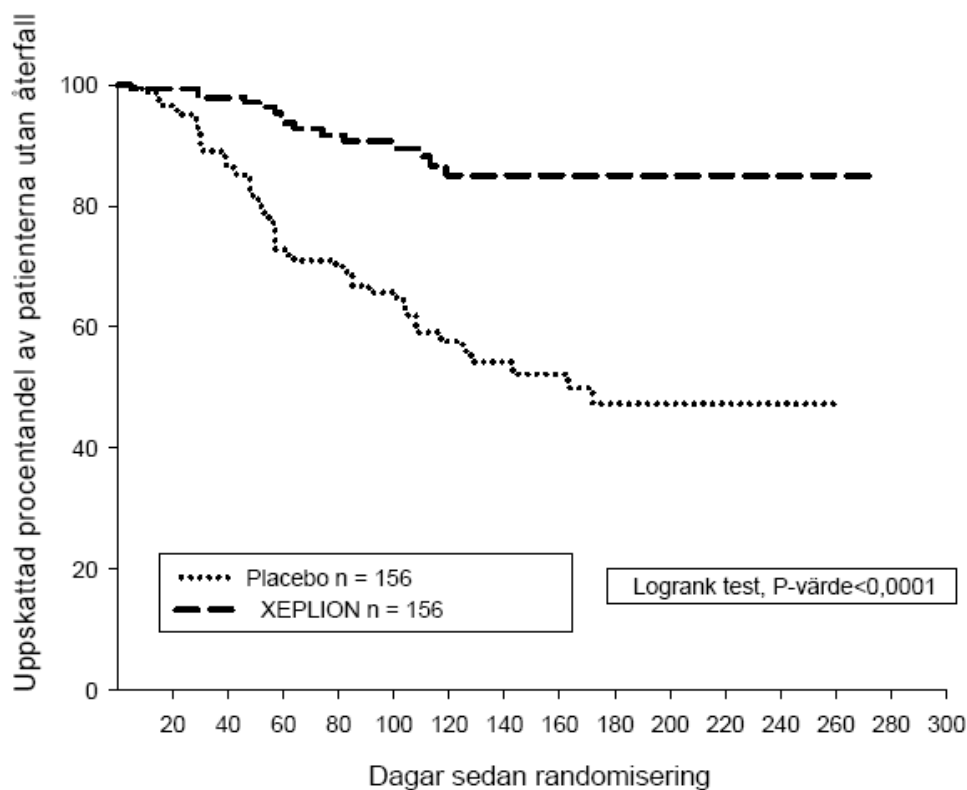
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Medelvärde vid baslinjen (SA)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Medelförändring (SA)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-värde (mot placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Medelvärde vid baslinjen (SA)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Medelförändring (SA)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-värde (mot placebo)	--		0,001	< 0,0001	

* För studie R092670-PSY-3007 gavs en insättningsdos på 150 mg till alla patienter i Xeplion-behandlingsgrupperna på dag 1, varefter dosregimen för respektive grupp följdes.

Observera: negativ förändring av poängen innebär förbättring.

Upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni

Xeplions effektivitet att upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni fastställdes i en lång, dubbelblind, placebokontrollerad studie med flexibla doser omfattande 849 vuxna patienter (ej äldre) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. I studien ingick en 33 veckor lång, öppen fas av akut behandling och stabilisering, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas för observation av återfall samt en 52 veckor lång öppen förlängningsperiod. I denna studie gavs Xeplion-doser på 25, 50, 75 och 100 mg månatligen; 75 mg-dosen tilläts endast i den 52 veckor långa öppna förlängningsdelen av studien. Patienterna fick initialt flexibla doser (25-100 mg) av Xeplion under en 9 veckor lång övergångsperiod, vilken följdes av en 24 veckor lång underhållsperiod där patienternas PANSS-poäng skulle vara ≤ 75 . Dosjusteringar tilläts endast i de första 12 veckorna av underhållsperioden. Totalt 410 stabiliserade patienter randomiserades till att antingen få Xeplion (genomsnittlig behandlingstid 171 dagar [intervall 1 dag till 407 dagar]) eller placebo (genomsnittlig behandlingstid 105 dagar [intervall 8 dagar till 441 dagar]) fram tills de fick ett återfall av schizofrenisymtomen i den dubbelblinda fasen med varierande längd. Prövningen avbröts i förtid på grund av effektskäl eftersom man observerade en signifikant längre tid fram till återfall ($p < 0,0001$, figur 1) hos patienterna som behandlades med Xeplion jämfört med dem som fick placebo (riskkvot (hazard ratio) = 4,32; 95 % KI: 2,4-7,7).



Figur 1: Kaplan-Meier-diagram av tid till återfall – Interimsanalys (interimsanalysset för intent-to-treat)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xeplion för alla grupper av den pediatrika populationen för schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Paliperidonpalmitat är palmitatesterprodrogen av paliperidon. På grund av paliperidonpalmitats extremt låga vattenlöslighet, löser det sig långsamt efter en intramuskulär injektion innan det hydrolyseras till paliperidon och tas upp av den systemiska cirkulationen. Efter en engångsdos stiger plasmakoncentrationerna av paliperidon gradvis för att nå den högsta plasmakoncentrationen vid en median-T_{max} på 13 dagar. Frisättningen av den aktiva substansen startar så tidigt som dag 1 och varar under minst 4 månader.

Efter en intramuskulär engångsdos (25-150 mg) i deltamuskeln, observerades i genomsnitt 28 % högre C_{max} jämfört med en injektion i gluteusmuskeln. De två intramuskulära insättningsdoserna i deltamuskeln på 150 mg på dag 1 och 100 mg på dag 8 bidrar till att terapeutiska koncentrationer snabbt kan uppnås. Xeplions frisättningsprofil samt dosregimen gör att terapeutiska koncentrationer kan upprätthållas över tid. Den totala paliperidonexponeringen efter Xeplion-administrering var dosproportionell över dosintervallet 25-150 mg och mindre än dosproportionell för C_{max} för doser som översteg 50 mg. Medelvärde vid steady state för förhållandet mellan högsta och lägsta koncentration för en Xeplion-dos på 100 mg var 1,8 efter administrering i gluteusmuskeln och 2,2 efter administrering i deltamuskeln. Det synbara medianvärdet för paliperidons halveringstid efter administrering av Xeplion i dosintervallet 25-150 mg varierade från 25 till 49 dagar.

Den absoluta biotillgängligheten av paliperidonpalmitat efter administrering av Xeplion är 100 %.

Efter administrering av paliperidonpalmitat interkonverterar (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon och når ett förhållande mellan AUC (+) och (-) på ungefär 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindningsgraden för racemiskt paliperidon är 74 %.

Metabolism och eliminering

En vecka efter administrering av en oral engångsdos på 1 mg ¹⁴C-märkt paliperidon med omedelbar frisättning hade 59 % av dosen utsöndrats oförändrad i urinen, vilket visar att paliperidon inte metaboliseras i levern i någon större utsträckning. Ungefär 80 % av den tillförda radioaktiviteten återfanns i urinen och 11 % i feces. Fyra metabola vägar har identifierats *in vivo*, men ingen av dem svarar för mer än 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering och bensisoxazoloklyvning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns inga belägg *in vivo* för att dessa isoenzymer spelar någon betydande roll för paliperidons metabolism. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga märkbara skillnader i skenbar clearance av paliperidon efter administrering av oralt paliperidon mellan snabba och långsamma metaboliserares av CYP2D6-substrat. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att paliperidon inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5.

In vitro-studier har visat att paliperidon är ett P-gp-substrat och en svag hämmare av P-gp i höga koncentrationer. Inga *in vivo*-data finns att tillgå och den kliniska relevansen är inte känd.

Långtidsverkande injektioner av paliperidonpalmitat jämfört med orala depotberedningar av paliperidon

Xeplion har utformats för att frisätta paliperidon under en månad medan orala depotberedningar av paliperidon administreras dagligen. Insättningsregimen för Xeplion (150 mg/100 mg i deltamuskeln på dag 1/dag 8) har utarbetats för att snabbt nå steady-statekoncentrationer av paliperidon när behandlingen inleds utan att behöva använda orala komplement.

Generellt sett var de totala plasmanivåerna vid insättning av Xeplion inom samma exponeringsintervall som observerats med depottablett paliperidon 6-12 mg. Användningen av insättningsregimen för Xeplion möjliggjorde att patienterna låg i samma exponeringsintervall som med depottablett paliperidon 6-12 mg även vid de lägsta koncentrationerna dagen före dosering (dag 8 och dag 36). På grund av skillnaden i medianvärdet hos de farmakokinetiska profilerna för de två läkemedlen ska försiktighet iaktas när man gör direkta jämförelser av deras farmakokinetiska egenskaper.

Nedsatt leverfunktion

Paliperidon metaboliseras inte i någon större utsträckning i levern. Även om Xeplion inte har studerats för patienter med nedsatt leverfunktion, krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. I en studie av oralt paliperidon hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var plasmakoncentrationerna av fritt paliperidon liknande dem hos friska individer. Paliperidon har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Distribution av en engångsdos oralt paliperidon 3 mg depottablett studerades hos individer med varierande grad av njurfunktion. Eliminationen av paliperidon minskade med minskande beräknad kreatininclearance. Totalclearance av paliperidon var minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion med i genomsnitt 32 % vid lätt (kreatininclearance [CrCl] = 50 till < 80 ml/min), 64 % vid måttligt (CrCl = 30 till < 50 ml/min) och 71 % vid gravt (CrCl = < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, vilket motsvarar en genomsnittlig ökning av exponering (AUC_{inf}) på 1,5, 2,6 respektive 4,8 gånger jämfört med hos friska individer. Utifrån ett begränsat antal observationer av användning av Xeplion hos

individer med lätt nedsatt njurfunktion samt farmakokinetiska simuleringar, rekommenderas en reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakokinetisk populationsanalys visade inte på några farmakokinetiskt åldersrelaterade skillnader.

Kroppsmasseindex (BMI)/kroppsvikt

Farmakokinetiska studier med paliperidonpalmitat har påvisat något lägre (10-20 %) plasmakoncentrationer av paliperidon hos patienter som är överviktiga eller obesa jämfört med normalviktiga patienter (se avsnitt 4.2).

Etnicitet

Farmakokinetiska populationsanalyser från studier med oralt paliperidon gav inga belägg för etnicitetsrelaterade skillnader i paliperidons farmakokinetik efter administrering av Xeplion.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan kvinnor och män.

Rökstatus

Baserat på *in vitro*-studier där man använt humana leverenzymen utgör paliperidon inte något substrat för CYP1A2, varför rökning inte bör ha någon effekt på paliperidons farmakokinetik. Rökningens effekt på paliperidons farmakokinetik studerades inte för Xeplion. En farmakokinetisk populationsanalys baserad på data med orala depottabletter av paliperidon visade något lägre exponering för paliperidon hos rökare jämfört med icke-rökare. Det är osannolikt att denna skillnad skulle vara av klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av allmäntoxicitet efter intramuskulära injektioner av paliperidonpalmitat (formuleringen för användning en gång per månad) och oralt administrerat paliperidon hos råttor och hundar visade i huvudsak farmakologiska effekter, såsom sedering och prolaktinmedierade effekter på bröstkörtlar och genitalier. Hos djur som behandlades med paliperidonpalmitat observerades inflammatoriska reaktioner vid det intramuskulära injektionsstället. Enstaka abscesser observerades.

I reproduktionsstudier på råttor med oralt risperidon, vilket i stor utsträckning omvandlas till paliperidon hos råttor och människor, sågs minskad födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Inga embryotoxiska effekter eller missbildningar har observerats efter intramuskulär administrering av paliperidonpalmitat till dräktiga råttor upp till den högsta dosen (160 mg/kg/dag), vilket motsvarar 4,1 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 150 mg. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman.

Paliperidonpalmitat och paliperidon var inte gentoxiska. I karcinogenicitetsstudier med oralt risperidon hos råttor och möss observerades ökning av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Den karcinogena potentialen av intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat utvärderades i råttor. Det förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenokarcinom hos råtthonor vid doserna 10, 30 och 60 mg/kg/månad. Hos råtthanar förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenom och -karcinom vid doserna 30 och 60 mg/kg/månad, vilket motsvarar 1,2 respektive 2,2 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 150 mg. Dessa tumörer kan relateras till förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i termer av risker för människor är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20
Polyetylglykol 4000
Citronsyramonohydrat
Vattenfritt dinatriumvätefosfat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (cyklisk-olefin-sampolymer) med stopp-pistong, backstopp och ändpropp (brombutylgummi) med en 22 G, 1½ tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 38,1 mm) och en 23 G, 1 tum säkerhetskanyl (0,64 mm x 25,4 mm).

Förpackningsstorlekar:
Förpackningen innehåller en förfylld spruta och 2 kanyler.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 mars 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeplion 150 mg och Xeplion 100 mg injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 234 mg paliperidonpalmitat motsvarande 150 mg paliperidon.

Varje förfylld spruta innehåller 156 mg paliperidonpalmitat motsvarande 100 mg paliperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotsuspension.

Suspensionen är vit till benvit. Suspensionen har neutralt pH (ungefär 7,0).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xeplion är indicerat för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som har stabiliserats med paliperidon eller risperidon.

Hos ett urval av patienter med schizofreni och som tidigare svarat på oralt paliperidon eller risperidon kan Xeplion användas utan föregående stabilisering med oral behandling, om de psykotiska symtomen är lindriga till måttliga och en långverkande injektion behövs.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av Xeplion är 150 mg på behandlingsdag 1 och 100 mg en vecka senare (dag 8), där båda doserna administreras i deltamuskeln för att terapeutiska koncentrationer snabbt ska kunna uppnås (se avsnitt 5.2). Den tredje dosen bör administreras en månad efter den andra startdosen. Rekommenderad månatlig underhållsdos är 75 mg. Vissa patienter kan behöva lägre eller högre doser inom det rekommenderade dosintervallet på 25 till 150 mg. Det avgörs av den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil. Patienter med övervikt eller fetma kan behöva doser i övre delen av intervallet (se avsnitt 5.2). Efter den andra startdosen kan månatliga underhållsdoser administreras antingen i deltamuskeln eller i gluteusmuskeln.

Justering av underhållsdosen kan göras månatligen. När dosjusteringar görs ska Xeplions depotegenskaper beaktas (se avsnitt 5.2), eftersom den fullständiga effekten av underhållsdoserna kanske inte uppträder förrän efter flera månader.

Byte från oral depotberedning av paliperidon eller oralt risperidon till Xeplion

Xeplion ska sättas in på det sätt som beskrivs i början av avsnitt 4.2 ovan. Vid månatlig underhållsbehandling med Xeplion kan patienter som tidigare stabiliserats med olika doser av depottabletter av paliperidon nå liknande steady-state-exponering av paliperidon genom injektion. De underhållsdoser av Xeplion som behövs för att nå liknande steady-state-exponering visas här:

Doser av depottabletter av paliperidon och Xeplion som behövs för att nå liknande paliperidonexponering vid steady-state vid underhållsbehandling	
Tidigare dos av depottablett av paliperidon	Xeplion-injektion
3 mg om dagen	25–50 mg varje månad

6 mg om dagen	75 mg varje månad
9 mg om dagen	100 mg varje månad
12 mg om dagen	150 mg varje månad

Tidigare oralt paliperidon eller oralt risperidon kan sättas ut samtidigt som behandlingen med Xeplion sätts in. Hos vissa patienter kan en gradvis utsättning vara fördelaktig. Hos vissa patienter kan ett byte från högre orala paliperidondoser (t.ex. 9–12 mg om dagen) till gluteusmuskelinjektioner med Xeplion ge en lägre plasmaexponering under de första 6 månaderna efter bytet. Därför kan injektion i deltamuskeln övervägas som ett alternativ under de första 6 månaderna.

Byte från långtidsverkande risperidoninjektion till Xeplion

När patienterna ska byta från långtidsverkande risperidoninjektion administreras istället den inledande Xeplion-dosen vid tidpunkten för nästa inplanerade injektion. Xeplion ska sedan administreras en gång per månad. Insättningsdosregimen för den första veckan, innefattande de intramuskulära injektionerna (dag 1 respektive dag 8) som beskrevs i avsnitt 4.2 ovan, behövs inte.

Patienter som tidigare stabiliserats med olika doser av långtidsverkande risperidoninjektioner kan nå liknande steady-state-exponering för paliperidon vid underhållsbehandling med månatliga doser av Xeplion i enlighet med följande:

Doser av långtidsverkande risperidoninjektioner och Xeplion som krävs för att nå liknande paliperidonexponering vid steady-state	
Tidigare dos av långtidsverkande risperidoninjektion	Xeplion-injektion
25 mg varannan vecka	50 mg varje månad
37,5 mg varannan vecka	75 mg varje månad
50 mg varannan vecka	100 mg varje månad

Utsättning av antipsykotiska läkemedel ska göras i enlighet med lämplig produktinformation. Om Xeplion sätts ut måste dess depotegenskaper beaktas. Behovet av fortsatt läkemedelsbehandling av befintliga extrapyramidala symtom (EPS) bör utvärderas regelbundet.

Missade doser

Undvika missade doser

Det rekommenderas att den andra insättningsdosen av Xeplion ges en vecka efter den första dosen. För att undvika att en dos missas kan patienterna få den andra dosen 4 dagar före eller efter den dag (dag 8) då den skulle ha administrerats. På samma sätt rekommenderas att den tredje injektionen och efterföljande injektioner efter insättningsregimen administreras en gång per månad. För att undvika att en månatlig dos missas kan patienterna få injektionen upp till 7 dagar före eller efter den dag i månaden då dosen den egentligen skulle ha administrerats.

Om det planerade datumet för den andra Xeplion-injektionen (dag 8 ± 4 dagar) missas, beror den rekommenderade nya behandlingsinledningen på hur lång tid som har gått sedan patienten fick den första injektionen.

Missad andra insättningsdos (< 4 veckor efter den första injektionen)

Om mindre än 4 veckor har gått sedan den första injektionen ska patienten få den andra injektionen på 100 mg i deltamuskeln så snart som möjligt. En tredje Xeplion-injektion på 75 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln ska administreras 5 veckor efter den första injektionen (oavsett tidpunkten för den andra injektionen). Därefter följer den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilda patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad andra insättningsdos (4-7 veckor efter den första injektionen)

Om det har gått 4 till 7 veckor sedan den första injektionen av Xeplion ska doseringen återupptas med två injektioner om 100 mg på följande sätt:

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt
2. en andra injektion i deltamuskeln en vecka senare
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad andra insättningsdos (> 7 veckor efter den första injektionen)

Om det har gått mer än 7 veckor sedan den första injektionen av Xeplion, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Xeplion ovan.

Missad månatlig underhållsdos (1 månad till 6 veckor)

Efter insättningen rekommenderas en månatlig injektionscykel för Xeplion. Om mindre än 6 veckor har gått sedan den sista injektionen ska den tidigare stabiliserade dosen administreras så snart som möjligt och sedan följas av injektioner en gång per månad.

Missad månatlig underhållsdos (> 6 veckor till 6 månader)

Om mer än 6 veckor har gått sedan den sista injektionen av Xeplion rekommenderas följande:

För patienter som är stabiliserade med doser på 25 till 100 mg

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt med samma dos som patienten tidigare var stabiliserad på
2. en andra injektion i deltamuskeln (samma dos) en vecka senare (dag 8)
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

För patienter som är stabiliserade med 150 mg

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt med en dos på 100 mg
2. en andra injektion i deltamuskeln en vecka senare (dag 8) med en dos på 100 mg
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad månatlig underhållsdos (> 6 månader)

Om det har gått mer än 6 månader sedan den sista injektionen av Xeplion, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Xeplion ovan.

Särskilda populationer

Äldre

Effekt och säkerhet hos patienter som är äldre än 65 år har inte fastställts.

Dosrekommendationerna av Xeplion är i allmänhet desamma för äldre patienter med normal njurfunktion som för yngre vuxna patienter med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha försämrad njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas (se *Nedsatt njurfunktion* nedan för dosrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion).

Nedsatt njurfunktion

Xeplion har inte studerats systematiskt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80 ml/min) rekommenderas insättning av Xeplion med en dos på 100 mg på behandlingsdag 1 och sedan 75 mg en vecka senare. Båda doserna ska administreras i deltamuskeln. Den rekommenderade månatliga underhållsdosen är 50 mg med ett intervall på 25 till 100 mg beroende på patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Xeplion rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Utifrån erfarenheterna med oralt paliperidon krävs inga dosjusteringar för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom paliperidon inte har studerats för patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet för sådana patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Xeplion hos barn och ungdomar < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Xeplion är endast avsett för intramuskulär administrering. Det får inte administreras på något annat sätt. Det ska injiceras långsamt, djupt in i deltamuskeln eller gluteusmuskeln. Varje injektion ska administreras av sjukvårdspersonal. Administreringen ska göras med en enda injektion. Dosen ska inte ges i delade injektioner.

Insättningsdoserna på dag 1 och dag 8 måste administreras i deltamuskeln för att terapeutiska koncentrationer snabbt ska kunna uppnås (se avsnitt 5.2). Efter den andra startdosen kan månatliga underhållsdoser administreras antingen i deltamuskeln eller i gluteusmuskeln. I händelse av smärta vid injektionsstället ska byte från gluteus- till deltainjektioner (och vice versa) övervägas om detta obehag blir stort för patienten (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas också att injektionerna alternerande ges i vänster och höger sida (se nedan).

För bruksanvisning och hantering av Xeplion, se bipacksedel (information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal).

Administrering i deltamuskeln

Rekommenderad nålstorlek för insättnings- och underhållsadministrering av Xeplion i deltamuskeln avgörs av patientens vikt. För patienter ≥ 90 kg, rekommenderas en 1½ tum, 22 gauge nål (38,1 mm x 0,72 mm). För patienter < 90 kg, rekommenderas en 1 tum, 23 gauge nål (25,4 mm x 0,64 mm). Deltamuskelinjektioner ska alterneras mellan de två deltamuskelnerna.

Administrering i gluteusmuskeln

Rekommenderad nålstorlek för underhållsadministrering av Xeplion i gluteusmuskeln är 1½ tum, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Administrering ska göras i den övre, yttre kvadranten av gluteusområdet. Gluteusmuskelinjektioner ska alterneras mellan de två gluteusmuskelnerna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot risperidon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning hos patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd

Xeplion ska inte användas för att behandla patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd när omedelbar symtomkontroll krävs.

QT-intervall

Försiktighet ska iaktas när paliperidon förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller en familjehistoria av QT-förlängning, och detta gäller också vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervall.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinase, har rapporterats uppträda vid behandling med paliperidon. Ytterligare kliniska tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom ska paliperidon sättas ut.

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har associerats med induktion av tardiv dyskinesi. Detta tillstånd karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser som främst drabbar tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive paliperidon, övervägas.

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av Xeplion. Agranulocytos har rapporterats mycket sällsynt (<1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet. Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättning av Xeplion ska övervägas vid första tecknet på en kliniskt signifikant minskning av antal vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer. Patienter med kliniskt signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal <1 x 10⁹/l) ska avsluta behandlingen med Xeplion och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

Överkänslighetsreaktioner

Anafylaktiska reaktioner hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon har i sällsynta fall rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.1 och 4.8).

Om överkänslighetsreaktioner uppstår, avbryt användningen av Xeplion; sätt in allmän understödande behandling efter kliniskt behov och övervaka patienten tills tecken och symtom försvinner (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes, inklusive diabeteskoma och ketoacidosis, har rapporterats under behandling med paliperidon. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med Xeplion ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll.

Viktökning

Signifikant viktuppgång har rapporterats vid användning av Xeplion. Vikten ska kontrolleras regelbundet.

Användning hos patienter med prolaktinberoende tumörer

Studier av vävnadsodlingar tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Även om ingen tydlig association till administrering av antipsykotiska läkemedel ännu kunnat påvisas i kliniska och epidemiologiska studier, rekommenderas försiktighet till patienter med relevant sjukdomshistoria. Paliperidon ska användas med försiktighet till patienter med befintliga tumörer som kan vara prolaktinberoende.

Ortostatisk hypotoni

Paliperidon kan utlösa ortostatisk hypotoni hos vissa patienter, beroende på läkemedlets alfablockerande aktivitet.

Baserat på poolade data från tre placebokontrollerade, 6 veckor långa prövningar av orala depottabletter av paliperidon med fast dos (3, 6, 9 och 12 mg), har ortostatisk hypotoni rapporterats av 2,5 % av patienterna som behandlades med oral paliperidon, jämfört med 0,8 % av patienterna som behandlades med placebo. Xeplion ska användas med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt eller -ischemi, överledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom eller tillstånd som predisponerar för hypotoni (t.ex. dehydrering och hypovolemi).

Kramper

Xeplion ska användas med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna av paliperidon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför rekommenderas dosjusteringar för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Xeplion rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data tillgängliga för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C). Försiktighet rekommenderas om paliperidon ges till sådana patienter.

Äldre patienter med demens

Xeplion har inte studerats på äldre patienter med demens. Xeplion ska användas med försiktighet till äldre patienter med demens med riskfaktorer för stroke.

Den erfarenhet som nämns nedan för risperidon anses gälla även för paliperidon.

Totalmortalitet

I en metaanalys av 17 kontrollerade kliniska prövningar framkom att äldre patienter med demens som behandlades med andra atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol, olanzapin och quetiapin, hade ökad mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade patienter. Bland dem som behandlades med risperidon var mortaliteten 4 % jämfört med 3,1 % för placebo.

Cerebrovaskulära biverkningar

En omkring 3 gånger så stor risk för cerebrovaskulära biverkningar har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar med dementa patienter som behandlas med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol och olanzapin. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Läkare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av Xeplion till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens, eftersom båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med frekventa fall.

Priapism

Antipsykotiska läkemedel med alfaadrenerga blockerande effekter (inklusive risperidon) har rapporterats inducera priapism. Efter marknadsintroduktionen har priapism även rapporterats för oralt paliperidon, den aktiva metaboliten av risperidon. Patienter ska upplysas om att uppsöka akutsjukvård i de fall då priapism inte upphört inom 4 timmar.

Reglering av kroppstemperatur

Rubbningar av kroppens förmåga att sänka kroppstemperaturen har associerats med antipsykotiska läkemedel. Tillbörlig försiktighet förordas när Xeplion förskrivs till patienter som kommer att hamna i situationer som kan bidra till en höjning av kroppstemperaturen, t.ex. krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig medicinering med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för venös tromboembolism bör samtliga möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Xeplion och förebyggande åtgärder sättas in.

Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt har observerats i prekliniska studier med paliperidon. Denna effekt kan, om den uppträder hos människor, maskera tecken och symtom på överdosering av vissa läkemedel eller på tillstånd som tarmobstruktion, Reyes syndrom och hjärntumör.

Administrering

Försiktighet måste iaktas för att undvika oavsiktlig injektion av Xeplion i ett blodkärl.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg blockerande effekt, t.ex. Xeplion (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-adrenerg blockerande effekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet förordas vid förskrivning av Xeplion tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, t.ex. antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid), antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa andra antipsykotiska läkemedel och vissa malariamedel (t.ex. meflokin). Denna lista är endast indikativ och inte heltäckande.

Potential hos Xeplion att påverka andra läkemedel

Paliperidon förväntas inte ge upphov till några kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isozymer.

Mot bakgrund av de primära CNS-effekterna hos paliperidon (se avsnitt 4.8), ska Xeplion användas med försiktighet då det ges i kombination med andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, etc. eller alkohol.

Paliperidon kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister. Om denna kombination bedöms som nödvändig, i synnerhet i slutskedet av Parkinsons sjukdom, ska var och en av behandlingarna förskrivas i lägsta effektiva dos.

På grund av läkemedlets potential att inducera ortostatisk hypotoni (se avsnitt 4.4), kan en additiv effekt observeras när Xeplion administreras tillsammans med andra terapeutiska medel som har sådan potential t.ex. andra antipsykotika samt tricykliska antidepressiva läkemedel.

Försiktighet rekommenderas om paliperidon används i kombination med andra läkemedel som är kända att sänka kramptröskeln (t.ex. fenotiaziner eller butyrofenoner, tricykliska antidepressiva eller SSRI, tramadol, meflokin, etc.).

Samadministrering av orala depottabletter av paliperidon vid steady-state (12 mg en gång dagligen) med depottabletter av natriumvalproat (500 mg till 2000 mg en gång dagligen) påverkade inte de farmakokinetiska egenskaperna hos valproat.

Inga interaktionsstudier har utförts för Xeplion och litium, men en farmakokinetisk interaktion är inte trolig.

Potential hos andra läkemedel att påverka Xeplion

Studier *in vitro* tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 i ytterst liten omfattning kan vara involverade i metabolismen av paliperidon, men det finns inga indikationer varken *in vitro* eller *in vivo* på att dessa isoenzymer spelar någon betydelsefull roll i paliperidons metabolism. Samtidig tillförsel av oralt paliperidon och paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, visade ingen kliniskt signifikant effekt på paliperidons farmakokinetik.

Samadministrering av en oral depotberedning av paliperidon en gång dagligen och karbamazepin 200 mg två gånger dagligen orsakade en minskning på ca 37 % av medelvärdet för C_{max} och AUC av paliperidon vid steady-state. Denna minskning orsakas till största delen av en ökning på 35 % av paliperidons renala clearance, vilket troligen beror på att karbamazepin inducerar renalt P-gp. En obetydlig minskning av mängden aktiv substans som utsöndras oförändrad i urinen tyder på att effekten på paliperidons CYP-metabolism eller biotillgänglighet vid samtidig administrering av karbamazepin var liten. En större minskning av plasmakoncentrationen av paliperidon skulle kunna ses vid högre doser av karbamazepin. Vid insättning av karbamazepin ska dosen av Xeplion utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättning av karbamazepin, då dosen av Xeplion ska utvärderas och sänkas vid behov.

Samadministrering av en engångsdos av en oral depottablett av paliperidon 12 mg med depottabletter av natriumvalproat (två 500 mg tabletter en gång dagligen) ledde till ca 50 % ökning av paliperidons C_{max} och AUC. Detta beror troligen på ökad oral absorption. Eftersom ingen effekt på systemisk clearance observerades förväntas inte någon signifikant interaktion mellan depottabletter av natriumvalproat och intramuskulära injektioner av Xeplion. Denna interaktion har inte studerats med Xeplion.

Samtidig användning av Xeplion och risperidon eller med oralt paliperidon

Eftersom paliperidon är den huvudsakliga aktiva metaboliten av risperidon ska försiktighet iaktas när Xeplion administreras samtidigt med risperidon eller med oralt paliperidon under längre perioder. Säkerhetsdata avseende samtidig användning av Xeplion med andra antipsykotika är begränsade.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med paliperidon saknas. Intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat och oralt administrerat paliperidon var inte teratogent i djurstudier, men andra

typer av reproduktionstoxikologiska effekter har observerats (se avsnitt 5.3). Nyfödda som har exponerats för paliperidon under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant. Xeplion ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Paliperidon passerar över i bröstmjolk i sådan omfattning att effekter på det ammade spädbarnet är sannolika om terapeutiska doser ges till den ammande kvinnan. Xeplion ska inte användas under amning.

Fertilitet

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paliperidon kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet för Xeplion har fastställts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar var sömnlöshet, huvudvärk, ångest, övre luftvägsinfektion, reaktion vid administreringsstället, parkinsonism, viktökning, akatisi, agitation, sedation/somnolens, illamående, förstoppning, yrsel, muskuloskeletal smärta, takykardi, tremor, buksmärta, kräkningar, diarré, fatigue och dystoni. Av dessa föreföll akatisi och sedation/somnolens vara dosberoende.

Biverkningstabell

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats för paliperidon, sorterade på frekvenskategori uppskattad från kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. Följande termer och frekvenser används: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10\ 000$) och *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Infektioner och infestationer		övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, influensa	lunginflammation, bronkit, luftvägsinfektion, sinusit, cystit, öroninfektion, tonsillit, onykomykos, cellvävs-inflammation	ögoninfektion, akarodermatit, subkutan abscess	
Blodet och lymfsystemet			minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi	neutropeni, förhöjt eosinofilantal	agranulocytos
Immunsystemet			överkänslighet		anafylaktisk reaktion

Organsystemklass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Endokrina systemet		hyperprolaktinemi ^b		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen	
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktökning, viktminskning, minskad aptit	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemi, ökad aptit, anorexi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt blodkolesterol	diabetisk ketoacidosis, hypoglykemi, polydipsi	vattenförgiftning
Psykiska störningar	sömnlöshet ^c	agitation, depression, ångest	sömnstörning, mani, minskad libido, nervositet, mardrömmar	förvirring, känslomässig avtrubning, anorgasmi	
Centrala och perifera nervsystemet		parkinsonism ^c , akatisi ^c , sedation/somnolens, dystoni ^c , yrsel, dyskinesi ^c , tremor, huvudvärk	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner ^c , balansstörning, koordinations-svårigheter	diabeteskoma, huvudtremor
Ögon			dimsyn, konjunktivit, torra ögon	glaukom, ögonrörelsestörning, ögonrullningar, fotofobi, ökat tårflöde, okulär hyperemi	floppy iris syndrome (intraoperative)
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		takykardi	atrioventrikulärt block, överledningsrubbningsar, förlängt QT-intervall vid EKG, postural ortostatiskt takykardisyndrom, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	förmaksflimmer, sinusarytmi	
Blodkärl		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni	venös trombos, flushing	lungemboli, ischemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta, nästäppa	dyspné, täppthet i luftvägarna, pipande och väsande andning, faryngolaryngeal smärta, epistaxis	sömnapné-syndrom, lungstas, biljud	hyperventilering, aspirations-pneumoni, dysfoni
Magtarmkanalen		buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, tandvärk	bukobehag, gastroenterit, dysfagi, muntorrhet, flatulens	pankreatit, svullen tunga, fecesinkontinens, fekalom, keilit	Tunntarmsobstruktion, ileus
Lever och gallvägar		transaminasökning	gamma-glutamyl-transferasökning, leverenzymökning		gulsot
Hud och subkutan vävnad			urtikaria, pruritus, utslag, alopeci, eksem, torr hud, erytem, akne	läkemedelsutslag, hyperkeratos, mjäll	angioödem, missfärgning av hud, seborroisk dermatit

Organsystemklass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskuloskeletala smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatin-fosfokinas i blod, muskelspasmer, ledstelhet, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys, ledsvullnad	onormal hållning
Njurar och urinvägar			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					neonatal utsättnings-syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		amenorré, galaktorré	erektil dysfunktion, ejakulations-störning, menstruations-störning ^c , gynecomasti, sexuell dysfunktion, bröstsmärta	bröstobehag, mjölkstockning, bröstförstoring, vaginal flytning	priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		pyrexia, asteni, fatigue, reaktion vid injektionsstället	ansiktsödem, ödem ^e , ökad kroppstemperatur, onormal gång, bröstkorgssmärta, obehag i bröstkorgen, sjukdomskänsla, induration	hypotermi, frossa, törst, utsättnings-syndrom, abscess vid injektionsstället, cellulit vid injektionsstället, cysta vid injektionsstället, hematoma vid injektionsstället	minskad kroppstemperatur, nekros vid injektionsstället, sår vid injektionsstället
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			fall		

^a Frekvensen för dessa biverkningar faller under kategorin ”ingen känd frekvens” eftersom de inte observerades i kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. De härrörde antingen från spontanrapporter efter marknadsintroduktion och frekvensen kan därmed inte fastställas, eller så härrörde de från data från kliniska prövningar med risperidon (oavsett beredning) eller oralt paliperidon.

^b Avser ”Hyperprolaktinemi”, se nedanför.

^c Avser ”Extrapyramidala symtom”, se nedanför.

^d I placebo-kontrollerade, pivotala kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,32% av de Xeplion-behandlade individerna, jämfört med en andel på 0,39% i placebogruppen. Total incidens i alla kliniska prövningar var 0,65% för alla individer som behandlats med paliperidonpalmitat.

^e **Sömlöshet innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** Grand mal-kramp. **Ödem innefattar:** generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem. **Menstruationsstörning innefattar:** fördröjd menstruation, oregelbunden mens, oligomenorré.

Biverkningar noterade för beredningar med risperidon

Eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon är biverkningsprofilen för dessa läkemedel (både orala och injicerbara formuleringar) relevanta för varandra.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Anafylaktisk reaktion

Efter marknadsintroduktionen av Xeplion har i sällsynta fall en anafylaktisk reaktion rapporterats hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Den vanligast rapporterade biverkningen relaterad till injektionsstället var smärta. De flesta av dessa reaktioner rapporterades vara lindriga till måttliga. Subjektiva bedömningar av smärta vid injektionsstället på en VAS-skala tenderade att minska i frekvens och intensitet över tid i samtliga fas 2- och 3-studier med Xeplion. Injektioner i deltamuskeln uppfattades som något mer smärtsamma än motsvarande injektioner i gluteusmuskeln. Andra reaktioner vid injektionsstället var i de flesta fall lindriga och utgjordes av bland annat förhårdnader (vanligt), pruritus (mindre vanligt) och knutor (sällsynt).

Extrapyramidala symtom (EPS)

EPS inkluderar en poolad analys av följande termer: parkinsonism (inkluderar salivhypersekretion, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk viltremor), akatisi (inkluderar akatisi, rastlöshet, hyperkinesi och restless legs-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni (innefattar: dystoni, hypertoni, tortikollis, ofrivilliga muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, spasm i ansiktet, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus) och tremor. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symtom är inkluderade vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung.

Viktökning

I en 13 veckor lång studie med insättningsdosen på 150 mg förelåg en dosberoende trend för den andel individer som uppvisade en onormal viktuppgång på $\geq 7\%$, med 5 % incidens i placebogrupper jämfört med 6 %, 8 % och 13 % i de grupper som fick Xeplion i doser om 25 mg, 100 mg respektive 150 mg.

Under den 33 veckor långa öppna övergångs/underhållsperioden i en prövning för att långsiktigt förebygga återfall, uppfyllde 12 % av de Xeplion-behandlade patienterna detta kriterium (viktuppgång på $\geq 7\%$ från dubbelblindningsfas till slutpunkt). Medelvärdet (SA) av viktförändringen från baslinjen i den öppna delen var + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinemi

I kliniska prövningar observerades medianökningar av serumprolaktin hos patienter av båda könen som fick Xeplion. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer (t.ex. amenorré, galaktorré, menstruella rubbningar, gynekomasti) rapporterades för totalt < 1 % av patienterna.

Klasseffekter

QT-förlängning, ventrikulärytmier (ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi), plötslig oförklarad död, hjärtstopp och torsade de pointes kan uppträda vid behandling med antipsykotika.

Fall av venös tromboembolism, inkluderande fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats för antipsykotiska läkemedel (med okänd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

I allmänhet är de tecken och symtom som kan förväntas, de som orsakas av att paliperidons kända farmakologiska effekter blir för stora, dvs. dåsighet och sedering, takykardi och hypotoni, QT-förlängning samt extrapyramidala symtom. Torsade de pointes och ventrikelflimmer har rapporterats

för en patient i samband med överdosering av oralt paliperidon. I fråga om akut överdosering ska man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

Behandling

Man ska även väga in läkemedlets depotkaraktär och paliperidons långa elimineringshalveringstid när man tar ställning till patientens behandlingsbehov och återhämtning. Det finns ingen specifik antidot för paliperidon. Generella understödjande åtgärder ska sättas in. Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation.

Kardiovaskulär övervakning ska påbörjas omedelbart och ska innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX13

Xeplion innehåller en racemisk blandning av (+)- och (-)-paliperidon.

Verkningsmekanism

Paliperidon är en selektiv blockerare av monoamineffekter och har farmakologiska egenskaper som skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptika. Paliperidon binder starkt till serotonerga 5-HT₂- och dopaminerga D₂-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa-1-adrenerga receptorer och, i mindre utsträckning, H₁-histaminerga och alfa-2-adrenerga receptorer. Den farmakologiska aktiviteten hos (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon är kvalitativt och kvantitativt likartad.

Paliperidon är inte bundet till kolinerga receptorer. Även om paliperidon är en stark D₂-antagonist, vilket anses mildra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar medlet mindre katelepsi och försämrar de motoriska funktionerna i mindre utsträckning än traditionella neuroleptika. Dominerande central serotoninantagonism kan minska paliperidons tendens att orsaka extrapyramidala biverkningar.

Klinisk effekt

Akut behandling av schizofreni

Effekten av Xeplion vid akut behandling av schizofreni fastställdes i fyra korta (en på 9 veckor och tre på 13 veckor), dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier med fast dos hos vuxna slutenvårdspatienter med akut återfall som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. De fasta doserna av Xeplion gavs i dessa studier på dag 1, 8 och 36 i den 9 veckor långa studien och i de 13 veckor långa studierna även på dag 64. Inga ytterligare, kompletterande orala antipsykotika behövdes under den akuta behandlingen av schizofreni med Xeplion. Det primära effektmåttet definierades som en minskning av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) såsom visas i tabellen nedan. PANSS är en validerad skattningsskala, bestående av fem faktorer, som används för att utvärdera positiva symtom, negativa symtom, desorganiserat tankemönster, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression. Funktion utvärderades med hjälp av PSP-skalan (Personal and Social Performance scale). PSP är en validerad skala där läkare bedömer patientens personliga och sociala funktion inom fyra områden: socialt värdefulla aktiviteter (arbete och studier), personliga och sociala relationer, förmågan att ta hand om sig själv samt störande och aggressiva beteenden.

I en 13 veckor lång studie (n = 636) som jämförde tre fasta doser av Xeplion (inledande deltamuskelinjektion på 150 mg följt av 3 gluteus- eller deltadoser på antingen 25 mg/4 veckor, 100 mg/4 veckor eller 150 mg/4 veckor) med placebo förbättrade samtliga Xeplion-doser den totala PANSS-poängen mer än placebo. I denna studie uppvisade både behandlingsgruppen 100 mg/4 veckor och 150 mg/4 veckor, men inte gruppen 25 mg/4 veckor, statistiskt signifikant förbättring av PSP-poäng jämfört med placebo. Dessa resultat stöder att effekt erhålls över hela behandlingsperioden och förbättring i PANSS-poäng och observerades så tidigt som dag 4, med signifikant skillnad från placebo i 25 mg- och 150 mg-Xeplion-grupperna på dag 8.

Resultaten från de övriga studierna gav statistiskt signifikanta resultat till fördel för Xeplion, förutom för 50 mg-dosen i en studie (se tabellen nedan).

Totalpoäng på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) – förändring från baslinjevärdet till effektmått LOCF för studierna R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 och R092670-PSY-3007: analysset för primär effekt					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Medelvärde vid baslinjen (SA)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Medelförändring (SA)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-värde (mot placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Medelvärde vid baslinjen (SA)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Medelförändring (SA)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-värde (mot placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Medelvärde vid baslinjen (SA)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Medelförändring (SA)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
p-värde (mot placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Medelvärde vid baslinjen (SA)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Medelförändring (SA)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-värde (mot placebo)	--		0,001	< 0,0001	

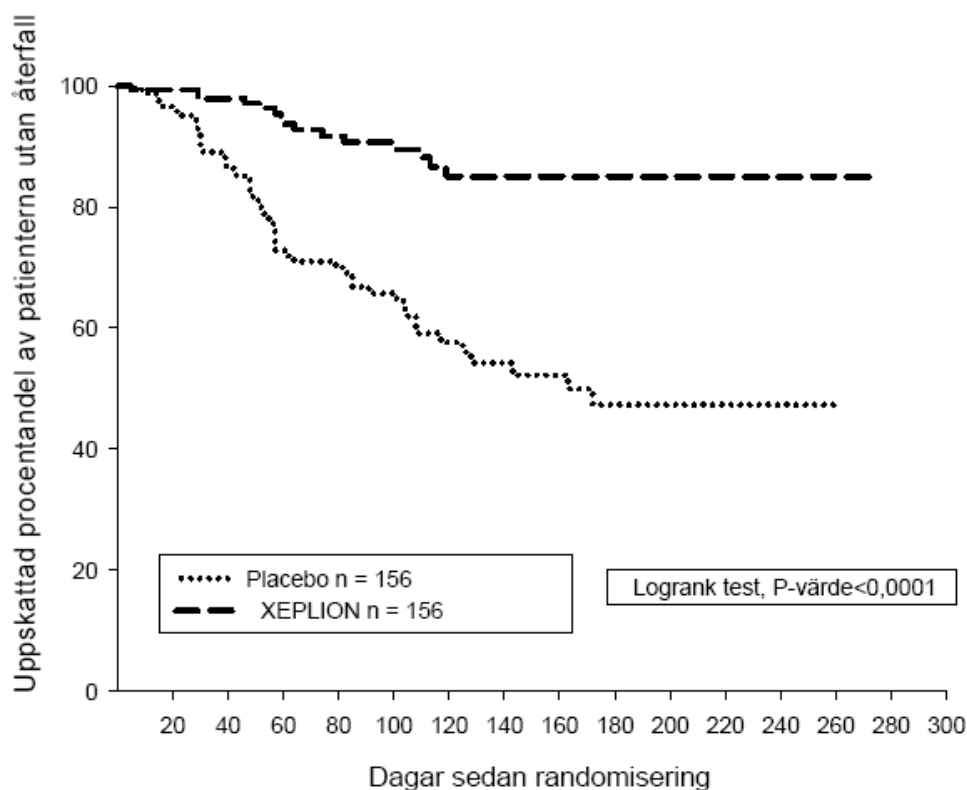
* För studie R092670-PSY-3007 gavs en insättningsdos på 150 mg till alla patienter i Xeplion-behandlingsgrupperna på dag 1, varefter dosregimen för respektive grupp följdes.

Observera: negativ förändring av poängen innebär förbättring.

Upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni

Xeplions effektivitet att upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni fastställdes i en lång, dubbelblind, placebokontrollerad studie med flexibla doser omfattande 849 vuxna patienter (ej äldre) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. I studien ingick en 33 veckor lång, öppen fas av akut behandling och stabilisering, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas för observation av återfall samt en 52 veckor lång öppen förlängningsperiod. I denna studie gavs Xeplion-doser på 25, 50, 75 och 100 mg månatligen; 75 mg-dosen tilläts endast i den 52 veckor långa öppna förlängningsdelen av studien. Patienterna fick initialt flexibla doser (25-100 mg) av Xeplion under en 9 veckor lång övergångsperiod, vilken följdes av en 24 veckor lång underhållsperiod där patienternas PANSS-poäng skulle vara ≤ 75 . Dosjusteringar tilläts endast i de första 12 veckorna av underhållsperioden. Totalt 410 stabiliserade patienter randomiserades till att antingen få Xeplion (genomsnittlig behandlingstid 171 dagar [intervall 1 dag till 407 dagar]) eller placebo (genomsnittlig behandlingstid 105 dagar [intervall 8 dagar till 441 dagar]) fram tills de fick ett

återfall av schizofrenisymtomen i den dubbelblinda fasen med varierande längd. Prövningen avbröts i förtid på grund av effektskäl eftersom man observerade en signifikant längre tid fram till återfall ($p < 0,0001$, figur 1) hos patienterna som behandlades med Xeplion jämfört med dem som fick placebo (riskkvot (hazard ratio) = 4,32; 95 % KI: 2,4-7,7).



Figur 1: Kaplan-Meier-diagram av tid till återfall – Interimsanalys (interimsanalysset för intent-to-treat)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xeplion för alla grupper av den pediatrika populationen för schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Paliperidonpalmitat är palmitatesterprodrogen av paliperidon. På grund av paliperidonpalmitats extremt låga vattenlöslighet, löser det sig långsamt efter en intramuskulär injektion innan det hydrolyseras till paliperidon och tas upp av den systemiska cirkulationen. Efter en engångsdos stiger plasmakoncentrationerna av paliperidon gradvis för att nå den högsta plasmakoncentrationen vid en median-T_{max} på 13 dagar. Frisättningen av den aktiva substansen startar så tidigt som dag 1 och varar under minst 4 månader.

Efter en intramuskulär engångsdos (25-150 mg) i deltamuskeln, observerades i genomsnitt 28 % högre C_{max} jämfört med en injektion i gluteusmuskeln. De två intramuskulära insättningsdoserna i deltamuskeln på 150 mg på dag 1 och 100 mg på dag 8 bidrar till att terapeutiska koncentrationer snabbt kan uppnås. Xeplions frisättningsprofil samt dosregimen gör att terapeutiska koncentrationer kan upprätthållas över tid. Den totala paliperidonexponeringen efter Xeplion-administrering var dosproportionell över dosintervallet 25-150 mg och mindre än dosproportionell för C_{max} för doser som översteg 50 mg. Medelvärde vid steady state för förhållandet mellan högsta och lägsta koncentration för en Xeplion-dos på 100 mg var 1,8 efter administrering i gluteusmuskeln och 2,2 efter

administrering i deltamuskeln. Det synbara medianvärdet för paliperidons halveringstid efter administrering av Xeplion i dosintervallet 25-150 mg varierade från 25 till 49 dagar.

Den absoluta biotillgängligheten av paliperidonpalmitat efter administrering av Xeplion är 100 %.

Efter administrering av paliperidonpalmitat interkonverterar (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon och når ett förhållande mellan AUC (+) och (-) på ungefär 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindningsgraden för racemiskt paliperidon är 74 %.

Metabolism och eliminering

En vecka efter administrering av en oral engångsdos på 1 mg ¹⁴C-märkt paliperidon med omedelbar frisättning hade 59 % av dosen utsöndrats oförändrad i urinen, vilket visar att paliperidon inte metaboliseras i levern i någon större utsträckning. Ungefär 80 % av den tillförda radioaktiviteten återfanns i urinen och 11 % i feces. Fyra metabola vägar har identifierats *in vivo*, men ingen av dem svarar för mer än 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering och bensisoxazolkyvning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns inga belägg *in vivo* för att dessa isoenzymer spelar någon betydande roll för paliperidons metabolism. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga märkbara skillnader i skenbar clearance av paliperidon efter administrering av oralt paliperidon mellan snabba och långsamma metaboliserare av CYP2D6-substrat. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att paliperidon inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5.

In vitro-studier har visat att paliperidon är ett P-gp-substrat och en svag hämmare av P-gp i höga koncentrationer. Inga *in vivo*-data finns att tillgå och den kliniska relevansen är inte känd.

Långtidsverkande injektioner av paliperidonpalmitat jämfört med orala depotberedningar av paliperidon

Xeplion har utformats för att frisätta paliperidon under en månad medan orala depotberedningar av paliperidon administreras dagligen. Insättningsregimen för Xeplion (150 mg/100 mg i deltamuskeln på dag 1/dag 8) har utarbetats för att snabbt nå steady-statekoncentrationer av paliperidon när behandlingen inleds utan att behöva använda orala komplement.

Generellt sett var de totala plasmanivåerna vid insättning av Xeplion inom samma exponeringsintervall som observerats med depottablett paliperidon 6-12 mg. Användningen av insättningsregimen för Xeplion möjliggjorde att patienterna låg i samma exponeringsintervall som med depottablett paliperidon 6-12 mg även vid de lägsta koncentrationerna dagen före dosering (dag 8 och dag 36). På grund av skillnaden i medianvärdet hos de farmakokinetiska profilerna för de två läkemedlen ska försiktighet iakttas när man gör direkta jämförelser av deras farmakokinetiska egenskaper.

Nedsatt leverfunktion

Paliperidon metaboliseras inte i någon större utsträckning i levern. Även om Xeplion inte har studerats för patienter med nedsatt leverfunktion, krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. I en studie av oralt paliperidon hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var plasmakoncentrationerna av fritt paliperidon liknande dem hos friska individer. Paliperidon har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Distribution av en engångsdos oralt paliperidon 3 mg depottablett studerades hos individer med varierande grad av njurfunktion. Eliminationen av paliperidon minskade med minskande beräknad

kreatininclearance. Totalclearance av paliperidon var minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion med i genomsnitt 32 % vid lätt (kreatininclearance [CrCl] = 50 till < 80 ml/min), 64 % vid måttligt (CrCl = 30 till < 50 ml/min) och 71 % vid gravt (CrCl = < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, vilket motsvarar en genomsnittlig ökning av exponering (AUC_{inf}) på 1,5, 2,6 respektive 4,8 gånger jämfört med hos friska individer. Utifrån ett begränsat antal observationer av användning av Xeplion hos individer med lätt nedsatt njurfunktion samt farmakokinetiska simuleringar, rekommenderas en reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakokinetisk populationsanalys visade inte på några farmakokinetiskt åldersrelaterade skillnader.

Kroppsmasseindex (BMI)/kroppsvikt

Farmakokinetiska studier med paliperidonpalmitat har påvisat något lägre (10-20 %) plasmakoncentrationer av paliperidon hos patienter som är överviktiga eller obesa jämfört med normalviktiga patienter (se avsnitt 4.2).

Etnicitet

Farmakokinetiska populationsanalyser från studier med oralt paliperidon gav inga belägg för etnicitetsrelaterade skillnader i paliperidons farmakokinetik efter administrering av Xeplion.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan kvinnor och män.

Rökstatus

Baserat på *in vitro*-studier där man använt humana leverenzymen utgör paliperidon inte något substrat för CYP1A2, varför rökning inte bör ha någon effekt på paliperidons farmakokinetik. Rökningens effekt på paliperidons farmakokinetik studerades inte för Xeplion. En farmakokinetisk populationsanalys baserad på data med orala depottabletter av paliperidon visade något lägre exponering för paliperidon hos rökare jämfört med icke-rökare. Det är osannolikt att denna skillnad skulle vara av klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av allmäntoxicitet efter intramuskulära injektioner av paliperidonpalmitat (formuleringen för användning en gång per månad) och oralt administrerat paliperidon hos råttor och hundar visade i huvudsak farmakologiska effekter, såsom sedering och prolaktinmedierade effekter på bröstkörtlar och genitalier. Hos djur som behandlades med paliperidonpalmitat observerades inflammatoriska reaktioner vid det intramuskulära injektionsstället. Enstaka abscesser observerades.

I reproduktionsstudier på råttor med oralt risperidon, vilket i stor utsträckning omvandlas till paliperidon hos råttor och människor, sågs minskad födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Inga embryotoxiska effekter eller missbildningar har observerats efter intramuskulär administrering av paliperidonpalmitat till dräktiga råttor upp till den högsta dosen (160 mg/kg/dag), vilket motsvarar 4,1 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 150 mg. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman.

Paliperidonpalmitat och paliperidon var inte gentoxiska. I karcinogenicitetsstudier med oralt risperidon hos råttor och möss observerades öknings av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Den karcinogena potentialen av intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat utvärderades i råttor. Det förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenokarcinom hos råtthonor vid doserna 10, 30 och 60 mg/kg/månad. Hos

råtthanar förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenom och -karcinom vid doserna 30 och 60 mg/kg/månad, vilket motsvarar 1,2 respektive 2,2 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 150 mg. Dessa tumörer kan relateras till förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i termer av risker för människor är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20
Polyetylen glykol 4000
Citronsyramonohydrat
Vattenfritt dinatriumvätefosfat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (cyklisk-olefin-sampolymer) med stopp-pistong, backstopp och ändpropp (brombutylgummi) med en 22 G, 1½ tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 38,1 mm) och en 23 G, 1 tum säkerhetskanyl (0,64 mm x 25,4 mm).

Förpackningsstorlekar:
Förpackningen innehåller en förfylld spruta och 2 kanyler

Förpackning för behandlingsinsättning:
Varje förpackning innehåller en förpackning Xeplion 150 mg och en förpackning Xeplion 100 mg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 mars 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeplion 25 mg injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 25 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt
dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension.

1 förfylld spruta

2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeplion 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xeplion 25 mg injektionsvätska
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

25 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeplion 50 mg injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 50 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt
dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension.

1 förfylld spruta

2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeplion 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xeplion 50 mg injektionsvätska
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeplion 75 mg injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 75 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt
dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension.

1 förfylld spruta

2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeplion 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xeplion 75 mg injektionsvätska
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

75 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeplion 100 mg injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 100 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt
dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension.

1 förfylld spruta

2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeplion 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xeplion 100 mg injektionsvätska
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeplion 150 mg injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 150 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt
dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension.

1 förfylld spruta

2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeplion 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xeplion 150 mg injektionsvätska
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

150 mg

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN FÖRPACKNING FÖR
BEHANDLINGSINSÄTTNING YTTRETIKETT (MED BLUE BOX)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Xeplion 150 mg: Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 150 mg paliperidon.
Xeplion 100 mg: Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 100 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylenglykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension
Förpackning för behandlingsinsättning
Varje förpackning innehåller 2 förfyllda sprutor:
1 förfylld spruta med 150 mg paliperidon och 2 kanyler
1 förfylld spruta med 100 mg paliperidon och 2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intramuskulär användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

xelion 150 mg
xelion 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN PAPPKARTONG (150 MG FÖRFYLLED SPRUTA, DELKOMPONENT AV FÖRPACKNING FÖR BEHANDLINGSINSÄTTNING - UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeplion 150 mg injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 150 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylen glykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension

Dag 1

1 förfylld spruta

2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeplion 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**PAPPKARTONG (100 MG FÖRFYLLED SPRUTA, DELKOMPONENT AV FÖRPACKNING FÖR BEHANDLINGSINSÄTTNING - UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Xeplion 100 mg injektionsvätska, depotsuspension
paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 100 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 20, polyetylglykol 4000, citronsyramonohydrat, vattenfritt
dinatriumvätefosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension

Dag 8

1 förfylld spruta

2 kanyler

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/672/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeplion 100 mg

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xeplion 25 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 50 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 75 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 100 mg injektionsvätska, depotsuspension
Xeplion 150 mg injektionsvätska, depotsuspension

paliperidon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xeplion är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Xeplion
3. Hur du använder Xeplion
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xeplion ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xeplion är och vad det används för

Xeplion innehåller den aktiva substansen paliperidon som är ett antipsykosläkemedel och används som underhållsbehandling mot symtomen vid schizofreni hos vuxna patienter som har en stabiliserad behandling med paliperidon eller risperidon.

Om du tidigare har svarat på behandling med paliperidon eller risperidon och har lindriga eller måttliga symtom kan din läkare påbörja behandlingen med Xeplion utan föregående stabilisering med paliperidon eller risperidon.

Schizofreni är en sjukdom med "positiva" och "negativa" symtom. Positiva symtom betyder förekomst av symtom som normalt inte förekommer. En person med schizofreni kan till exempel höra röster eller se saker som inte finns (kallas hallucinationer), tro saker som inte är sanna (kallas vanföreställningar) eller känna sig ovanligt misstänksam mot andra. Negativa symtom betyder brist på beteenden eller känslor som normalt förekommer. En person med schizofreni kan till exempel förefalla tillbakadragen, känslomässigt utarmad och kan ha svårt att prata på ett tydligt och logiskt sätt. Människor med denna sjukdom kan också känna sig nedstämda, oroliga, skuldtyngda eller spända.

Xeplion kan hjälpa till att lindra symtomen av din sjukdom och hindra dina symtom att komma tillbaka.

2. Vad du behöver veta innan du använder Xeplion

Använd inte Xeplion

- om du är allergisk mot paliperidon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot ett annat antipsykotiskt läkemedel som innehåller substansen risperidon.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Xeplion.

Detta läkemedel har inte studerats på äldre patienter med demens. Äldre patienter med demens, som behandlas med andra liknande typer av läkemedel, kan emellertid ha ökad risk att få stroke eller att dö, (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

Alla läkemedel kan orsaka biverkningar och vissa av de biverkningar som orsakas av detta läkemedel kan förvärra symtomen av andra medicinska tillstånd. Det är därför viktigt att du rådgrör med din läkare om något av följande tillstånd som skulle kunna förvärras under behandlingen med detta läkemedel.

- om du har Parkinsons sjukdom
- om du någon gång har fått diagnosen malignt neuroleptikasyndrom, ett tillstånd där symtomen bland annat är feber och muskelstelhet
- om du någon gång har haft onormala tung- eller ansiktsrörelser (tardiv dyskinesi)
- om du vet att du har haft låga nivåer av vita blodkroppar tidigare (detta kan men behöver inte ha orsakats av andra läkemedel)
- om du är diabetiker eller har anlag för att få diabetes
- om du har haft bröstcancer eller en tumör i hjärnans hypofys
- om du har en hjärtsjukdom eller får behandling mot en hjärtsjukdom som gör att blodtrycket kan bli lågt
- om du har lågt blodtryck när du reser dig upp eller sätter dig upp snabbt
- om du har epilepsi
- om du har njurproblem
- om du har leverproblem
- om du har utdragna och/eller smärtsamma erektioner
- om du har störningar i regleringen av kroppstemperaturen eller har förhöjd kroppstemperatur
- om du har en onormalt hög nivå av hormonet prolaktin i blodet eller om du har en tumör som kan vara prolaktinberoende
- om du eller någon annan i din familj har haft blodproppar, eftersom antipsykotiska läkemedel har förknippats med bildningen av blodproppar.

Om du har något av dessa tillstånd, tala med din läkare eftersom han/hon kan vilja anpassa din dos eller följa upp dig med kontroller under en tid.

I sällsynta fall har en farligt låg nivå av en viss typ av vita blodkroppar som behövs för att bekämpa infektion i blodet setts hos patienter som tar detta läkemedel. Din doktor kan komma att kontrollera dina nivåer av vita blodkroppar.

Även om du tidigare har tålt paliperidon eller risperidon taget via munnen kan allergiska reaktioner i sällsynta fall uppkomma efter att du fått injektioner av Xeplion. Sök omgående medicinsk vård om du får hudutslag, svullnad i halsen, klåda eller andningsproblem eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion.

Detta läkemedel kan orsaka viktökning. Påtaglig viktökning kan ha en negativ inverkan på din hälsa. Din läkare ska kontrollera din kroppsvikt regelbundet.

Din läkare ska titta efter tecken på högt blodsocker eftersom diabetes mellitus eller försämring av befintlig diabetes har setts hos patienter som använder detta läkemedel. Hos patienter med befintlig diabetes ska blodsockret kontrolleras regelbundet.

Eftersom detta läkemedel kan minska driften att kräkas finns det en risk för att det döljer kroppens normala reaktion om man fått i sig något giftigt ämne eller andra medicinska tillstånd.

Vid gråstarr operation (katarakt) kan det förekomma att pupillen (den svarta cirkeln i ögats mitt) inte ökar i storlek så mycket som behövs. Dessutom kan man få nedsatt muskelspänning i iris (ögats färgade del) under operationen och det kan leda till ögonskador. Om du har en ögonoperation inplanerad måste du informera din ögonläkare om att du använder detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för patienter under 18 år.

Andra läkemedel och Xeplion

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tar detta läkemedel tillsammans med karbamazepin (används mot epilepsi och som humörstabiliserande läkemedel) kan dosen av detta läkemedel behöva ändras.

Eftersom detta läkemedel i första hand har effekt i hjärnan kan störningar från andra läkemedel som också verkar i hjärnan orsaka en förvärring av biverkningar som sömnhet eller andra effekter på hjärnan, t.ex. andra läkemedel för att behandla psykiska tillstånd, opioider, antihistaminer och sömnmedel.

Eftersom detta läkemedel kan sänka blodtrycket ska försiktighet iakttas när läkemedlet används tillsammans med andra läkemedel som sänker blodtrycket.

Detta läkemedel kan minska effekten av läkemedel mot Parkinsons sjukdom och myrkrypningar i benen (t.ex. levodopa).

Detta läkemedel kan orsaka onormala EKG på så vis att det tar längre tid än vanligt för en elektrisk impuls att förflytta sig till en viss del av hjärtat (tillståndet kallas "QT-förlängning"). Andra läkemedel som orsakar en sådan effekt är bland annat vissa läkemedel som används för att behandla hjärtarytmier eller för att behandla infektioner, samt andra antipsykotiska läkemedel.

Om du har anlag för att utveckla kramper kan detta läkemedel öka risken för att du gör det. Andra läkemedel som orsakar en sådan effekt är bland annat vissa läkemedel som används för att behandla depression eller för att behandla infektioner, samt andra antipsykotiska läkemedel.

Xeplion med alkohol

Alkohol bör undvikas.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska inte använda detta läkemedel under graviditet, såvida du inte har diskuterat detta med din läkare. Hos nyfödda barn vars mammor har tagit paliperidon under den sista trimestern (de sista tre månaderna av graviditeten), kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, upprördhet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom kan du behöva kontakta din läkare.

Detta läkemedel kan föras över från modern till barnet via bröstmjolk, vilket kan vara skadligt för barnet. Du ska därför inte amma när du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel, extrem trötthet och synproblem kan uppträda under behandling med detta läkemedel (se avsnitt 4). Detta ska beaktas i situationer då full vakenhet krävs, t.ex. då man kör bil eller hanterar maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Xeplion

Den normala doseringen för detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. det är så gott som "natriumfritt".

3. Hur du använder Xeplion

Detta läkemedel ges till dig av din läkare eller av annan sjukvårdspersonal. Läkaren kommer att meddela dig när du behöver nästa injektion. Det är viktigt att du inte missar en inplanerad dos. Om du inte kan komma till ett inplanerat besök hos läkaren ska du omedelbart kontakta honom eller henne för att få en ny tid så snart som möjligt.

Du kommer att få den första injektionen (150 mg) och andra injektionen (100 mg) av detta läkemedel i överarmen med ungefär 1 veckas mellanrum. Därefter kommer du att få en injektion (från 25 mg till 150 mg) i antingen överarmen eller skinkan en gång per månad.

Om din läkare ändrar din behandling från risperidon långverkade injektion till detta läkemedel kommer du att få din första injektion med detta läkemedel (från 25 mg till 150 mg) i antingen överarmen eller skinkan på det datum då din nästa injektion var planerad. Därefter kommer du att få en injektion (från 25 mg till 150 mg) i antingen överarmen eller skinkan en gång per månad.

Beroende på dina symtom kan läkaren öka eller minska mängden läkemedel du får med en dosnivå när det är dags för den inplanerade månatliga injektionen.

Patienter med njurproblem

Din läkare kan behöva justera din dosering beroende på din njurfunktion. Om du har lätta njurproblem kan din läkare ordinera en lägre dos. Om du har medelsvåra eller svåra njurproblem ska detta läkemedel inte användas.

Äldre

Din läkare kan behöva reducera din dosering av detta läkemedel om du har försämrad njurfunktion.

Om du har fått för stor mängd av Xeplion

Du kommer att få detta läkemedel av utbildad sjukvårdspersonal och det är därför inte troligt att du får för mycket.

Patienter som har fått för mycket paliperidon kan få följande symtom: dåsighet eller sömnhet, snabb hjärtrytm, lågt blodtryck, onormalt EKG (elektrisk övervakning av hjärtat), eller långsamma eller onormala rörelser i ansiktet, kroppen, armarna eller benen.

Om du slutar att använda Xeplion

Om du slutar med dina injektioner kommer läkemedlets effekt att avta. Du ska inte sluta använda detta läkemedel såvida inte din läkare sagt att du ska göra det, eftersom dina symtom då kan komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan det här läkemedlet orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du:

- får blodproppar, särskilt i benen (symtomen är svullnad, smärta och rodnad på benen), vilka kan förflytta sig via blodkärlen till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter. Om du upplever något av dessa symtom ska du omedelbart söka vård.
- har demens och upplever en plötslig mental förändring eller plötslig svaghet eller domningar i ansiktet, armar eller ben, speciellt på en sida, eller sluddrigt tal, även under en kort period. Detta kan vara tecken på stroke.
- upplever feber, muskelstelhet, svettningar eller sänkt medvetandegrad (ett tillstånd som kallas ”malignt neuroleptikasyndrom”). Omedelbar medicinsk behandling kan behövas.

- är en man och upplever ihållande eller smärftfull erektion. Detta kallas priapism. Omedelbar medicinsk behandling kan behövas.
- upplever ofrivilliga rytmiska rörelser i tungan, munnen och ansiktet. Behandling med paliperidon kan behöva avslutas.
- drabbas av en svår allergisk reaktion med feber, svullnad av mun, ansikte, läppar eller tunga, andnöd, klåda, hudutslag och ibland blodtrycksfall (en s.k. anafylaktisk reaktion). Även om du tidigare har tolererat risperidon eller paliperidon som intagits via munnen, kan allergiska reaktioner i sällsynta fall förekomma efter att ha erhållit injektioner av paliperidon.
- har en ögonoperation inplanerad. Du måste informera din ögonläkare om att du använder detta läkemedel. Vid operation för gråstarr (katarakt) kan det förekomma att man får nedsatt muskelspänning i iris (ögats färgade del) under operationen (s.k. "floppy iris syndrome") och det kan leda till ögonskador.
- vet med dig att du har farligt låga nivåer av en viss typ av vita blodkroppar som behövs för att skydda dig mot infektion i blodet.

Följande biverkningar kan förekomma:

Mycket vanliga biverkningar: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- svårigheter att somna eller sova utan avbrott

Vanliga biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- förkylningssymtom, urinvägsinfektion, influensaliknande symtom
- Xeplion kan öka dina nivåer av ett hormon som kallas "prolaktin" i ett blodprov (detta kan men behöver inte ge symtom). Symtom av höga prolaktinnivåer hos män kan vara svullna bröst, svårigheter att få eller bibehålla erektion eller annan sexuell dysfunktion. Hos kvinnor kan symtomen vara obehag från bröstet, mjölkläckage, missade menstruationsperioder eller andra problem med menstruationscykeln.
- högt blodsocker, viktökning, viktnedgång, minskad aptit
- irritabilitet, depression, ångest
- parkinsonism: det här tillståndet kan innefatta minskade eller försvagade kroppsrörelser, känsla av spända eller stela muskler (som gör dina rörelser ryckiga) och ibland till och med en känsla av att rörelsen stannar upp och sedan börjar om. Andra tecken på parkinsonism innefattar en långsam släpande gång, skakningar vid vila, ökad salivproduktion och/eller dreglande, och en avsaknad av ansiktsuttryck.
- rastlöshet, känner sig sömnig eller mindre alert
- dystoni: ett tillstånd innefattande långsamma eller ihållande ofrivilliga muskelsammandragningar. Dystoni kan påverka vilken del av kroppen som helst (och leda till en onormal hållning) men påverkar ofta musklerna i ansiktet, inklusive onormala rörelser i ögon, mun, tunga eller käke.
- yrsel
- dyskinesi: det här är ett tillstånd innefattande ofrivilliga muskelrörelser och kan inkludera repetitiva, spastiska eller förvridna rörelser eller ryckningar
- tremor (skakningar)
- huvudvärk
- snabb hjärtrytm
- högt blodtryck
- hosta, nästäppa
- buksmärta, kräkning, illamående, förstoppning, diarré, dålig matsmältning, tandvärk
- ökade levertransaminaser i blod
- ben- eller muskelsvärk, ryggsmärta, ledsmärta
- utebliven menstruation
- mjökläckage från bröstet
- feber, svaghet, trötthet
- reaktion vid injektionsstället, inklusive klåda, smärta eller svullnad

Mindre vanliga biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare:

- lunginflammation, luftvägsinfektion, bihåleinflammation, infektion i urinblåsan, öroninflammation, nagelsvamp, halsfluss, hudinfektion
- minskning av antalet vita blodkroppar, minskning av den typ av vita blodkroppar som hjälper till att skydda dig mot infektioner, minskning av antalet blodplättar (blodkroppar som gör så att blodet stelnar (koagulerar)), blodbrist
- allergisk reaktion
- diabetes eller försämring av diabetes, ökad mängd insulin (ett hormon som reglerar blodsockernivåerna) i blodet
- ökad aptit
- förlust av aptit som leder till undernäring och låg kroppsvikt
- hög nivå av triglycerider i blodet (en typ av blodfett), ökad kolesterolnivå i blodet
- sömnstörning, upprymd sinnesstämning (mani), minskad sexlust, nervositet, mardrömmar
- tardiv dyskinesi (ofrivilliga ryckande rörelser i ansiktet, tungan eller andra delar av kroppen). Berätta genast för din doktor om du upplever ofrivilliga rytmiska rörelser av tunga, mun eller ansikte. Behandlingen med detta läkemedel kan behöva avslutas.
- svimning, ett rastlöst behov att röra på delar av kroppen, yrsel när man ställer sig upp, uppmärksamhetsstörning, talproblem, smakupplust eller onormal smakupplevelse, minskad känsla i huden för beröring och smärta, pirrande eller stickande känsla, eller domningar i huden
- dimsyn, ögoninfektion, torra ögon
- känsla av att det snurrar (vertigo), ringningar i öronen, öronsmärta
- störning i impulsöverledningen mellan övre och nedre delarna av hjärtat, onormal elektrisk ledning i hjärtat, förlängt QT-intervall från hjärtat, snabb hjärtrytm då man ställer sig upp, långsam hjärtrytm, onormal elektrisk signal i hjärtat (elektrokardiogram eller EKG), en fladdrande eller dunkande känsla i bröstkorgen (hjärtklappning)
- lågt blodtryck, lågt blodtryck då man ställer sig upp (följaktligen kan en del som tar detta läkemedel känna sig svaga, yra eller svimma när de sätter eller ställer sig upp plötsligt)
- andnöd, blodstockning i luftvägarna, pipande och väsande andning, halsont, näsblod
- buksmärta, mag- eller tarminfektion, sväljsvårigheter, muntorrhet
- omåttlig gasbildning
- ökad gamma-GT (ett leverenzym kallat gammaglutamyltransferas) i blodet, ökade nivåer av leverenzym i blodet
- utslag (nässelutslag), klåda, utslag, håravfall, eksem, torr hud, hudrodnad, akne
- ökning av CPK (kreatinfosfokinas) i blodet, ett enzym som ibland frisätts vid nedbrytning av muskler
- muskelspasmer, ledstelhet, muskelsvaghet, nacksmärta
- urininkontinens, täta trängningar, smärta vid urinering
- erektil dysfunktion (nedsatt förmåga hos penis att få eller behålla en erektion), ejakulationsstörning, uteblivna menstruationsperioder eller andra problem med menstruationscykeln (kvinnor), bröstutveckling hos män, sexuell dysfunktion, bröstsmärta
- svullnad av ansikte, mun, ögon eller läppar, svullnad av kropp, armar eller ben
- en ökning av kroppstemperatur
- förändring i sättet att gå
- smärta i bröstkorgen, obehag i bröstkorgen, sjukdomskänsla
- hudförhårdnader
- fall

Sällsynta biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare:

- ögoninfektion
- hudinflammation orsakad av kvalster, varansamling under huden
- ökning av eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet
- otillräcklig insöndring av ett hormon som reglerar urinvolymen
- socker i urinen
- livshotande komplikationer av okontrollerad diabetes
- lågt blodsocker

- överdrivet vattendrickande
- förvirring
- brist på känslor
- oförmåga att få orgasm
- malignt neuroleptikasyndrom (förvirring, minskat eller förlust av medvetande, hög feber och svår muskelstelhet), problem med blodkärl i hjärnan, inklusive plötslig minskning av blodtillförseln till hjärnan (stroke eller ministroke), avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, låg medvetandegrad, krampanfall, balansstörning
- onormal koordination
- glaukom (ökat tryck inuti ögonkloven)
- problem med att röra på ögonen, ögonrullning, överkänslighet mot ljus, ökat tårflöde, röda ögon
- förmaksflimmer (en onormal hjärtrytm), oregelbunden hjärtrytm
- blodproppar i venerna, särskilt i benen (symtom innefattar svullnad, smärta och rodnad i benen). Om du får något av dessa symtom ska du omedelbart söka läkarvård.
- flushing (värmekänsla och rodnad i huden)
- svårt att andas under sömn (sömnapné)
- ökad blodmängd (blodstockning) i lungorna
- knastrande andningsljud
- bukspottskörtelinflammation, svullen tunga, avföringsinkontinens, mycket hård avföring
- nariga läppar
- läkemedelsutslag på huden, förtjockning av huden, mjäll
- nedbrytning av muskelfiber och smärta i muskler (rabdomyolys)
- ledsvullnad
- oförmåga att kissa
- obehag från bröstet, förstoring av bröstkörtlarna, bröstförstoring
- vaginal flytning
- väldigt låg kroppstemperatur, frossa, törstkänsla
- utsättningsbesvär
- ackumulering av var orsakad av infektion vid infektionsstället, djup hudinfektion, en cysta vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- farligt låga nivåer av en viss typ av vita blodkroppar som behövs för att skydda dig mot infektion i blodet
- svåra allergiska reaktioner som kännetecknas av feber, svullen mun, ansikte, läpp eller tunga, andnöd, klåda, utslag och ibland blodtrycksfall
- farligt överdrivet intag av vatten
- koma till följd av okontrollerad diabetes
- huvudskakningar
- blodproppar i lungorna som kan orsaka bröstsmärtor och andningsvårigheter. Om du får något av dessa symtom ska du omedelbart söka läkarvård.
- minskat syreflöde i delar av kroppen (på grund av minskat blodflöde)
- snabb ytlig andning, lunginflammation till följd av inandning av föda, röststörning
- stopp i tarmen, avsaknad av tarmmuskelrörelser (orsakar stopp)
- gulfärgnad av huden och ögonen (gulsot)
- allvarlig allergisk reaktion med svullnad som kan innefatta halsen och leda till andningssvårigheter
- missfäring av huden, flagnande kliande hårbotten eller hud
- onormal hållning
- nyfödda barn, vars mammor har tagit Xeplion under graviditeten, kan få biverkningar av läkemedlet och/eller utsättningsymtom såsom irritabilitet, stela och/eller ihållande muskelkontraktioner, skakningar, sömnlighet, andningsproblem och svårigheter att äta
- priapism (förlängd erektion av penis som kan kräva kirurgisk behandling)
- en minskning av kroppstemperatur

- döda hudceller vid injektionsstället och ett sår vid injektionsstället

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xeplion ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är paliperidon.

Varje Xeplion 25 mg förfylld spruta innehåller 39 mg paliperidonpalmitat.

Varje Xeplion 50 mg förfylld spruta innehåller 78 mg paliperidonpalmitat

Varje Xeplion 75 mg förfylld spruta innehåller 117 mg paliperidonpalmitat

Varje Xeplion 100 mg förfylld spruta innehåller 156 mg paliperidonpalmitat

Varje Xeplion 150 mg förfylld spruta innehåller 234 mg paliperidonpalmitat

Övriga innehållsämnen är:

Polysorbat 20

Polyetylenglykol 4000

Citronsyramonohydrat

Vattenfritt dinatriumvätefosfat

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xeplion är en vit till benvit injektionsvätska (depotsuspension) i en förfylld spruta.

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta och 2 kanyler.

Förpackning för behandlingsinsättning:

Varje förpackning innehåller en förpackning Xeplion 150 mg och en förpackning Xeplion 100 mg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

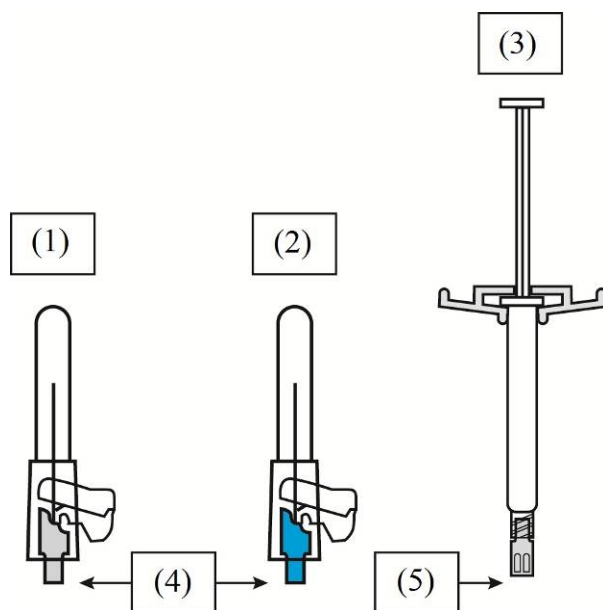
Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal och ska läsas av hälso- och sjukvårdsutövaren tillsammans med den fullständiga förskrivarinformation (produktresumé).

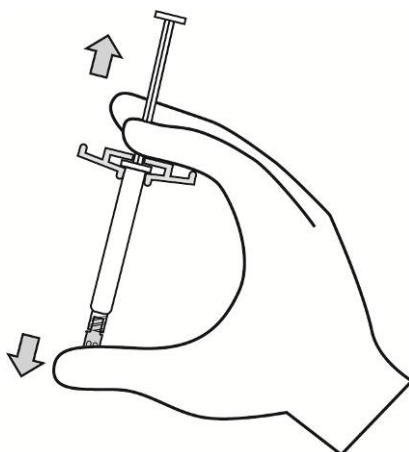
Suspensionen för injektion är endast avsedd för engångsbruk. Den ska kontrolleras visuellt för främmande partiklar innan den administreras. Använd inte sprutan om den inte är visuellt fri från främmande partiklar.

Förpackningen innehåller en förfylld spruta och 2 säkerhetskanyler (en 1½ tum, 22 gauge nål [38,1 mm x 0,72 mm] och en 1 tum, 23 gauge nål [25,4 mm x 0,64 mm]) för intramuskulär injektion. Xeplion finns även i en förpackning för behandlingsinsättning som innehåller två st förfyllda sprutor (150 mg + 100 mg) och 2 extra säkerhetskanyler.



- (1) 22 G x 1½ tum (Grå koppling)
- (2) 23 G x 1 tum (Blå koppling)
- (3) Förfylld spruta
- (4) Koppling
- (5) Ändpropp

1. Skaka sprutan kraftigt under minst 10 sekunder för att suspensionen ska bli homogen.



2. Välj lämplig kanyl.

Den första initieringsdosen av Xeplion (150 mg) ska administreras på Dag 1 i DELTA-muskeln med nålen för DELTA injektion. Den andra initieringsdosen av Xeplion (100 mg) ska också injiceras i DELTA-muskeln med nålen för DELTA injektion en vecka senare (dag 8).

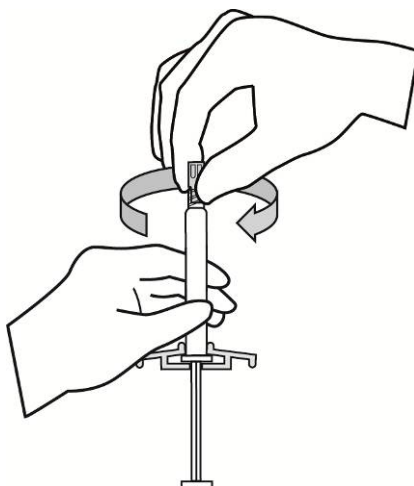
Om patienten ska byta från risperidon långverkade injektion till Xeplion kan den första injektionen med Xeplion (från 25 mg till 150 mg) administreras i antingen DELTA- eller GLUTEUS-muskeln med den nål som är avsedd för injektionsstället vid tidpunkten för nästa planerade injektion.

Därefter kan de månatliga underhållsinjektionerna administreras i antingen DELTA- eller GLUTEUS-muskeln med den nål som är avsedd för injektionsstället.

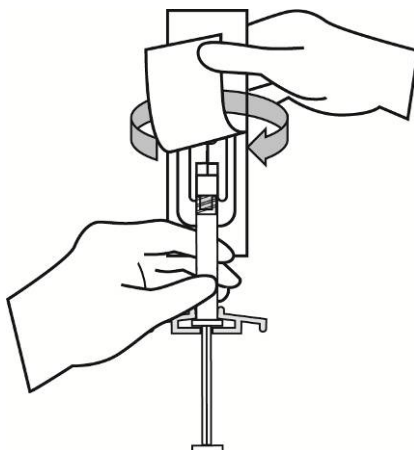
För injektioner i DELTA-muskeln: om patienten väger < 90 kg, använd 1 tum, **23** gauge nålen (25,4 mm x 0,64 mm) (nålen med **blå** koppling); om patienten väger ≥ 90 kg, använd 1½-tum, **22** gauge nålen (38,1 mm x 0,72 mm) (nålen med **grå** koppling).

För injektioner i GLUTEUS-muskeln: använd 1½ tum, **22** gauge nålen (38,1 mm x 0,72 mm) (nålen med **grå** koppling).

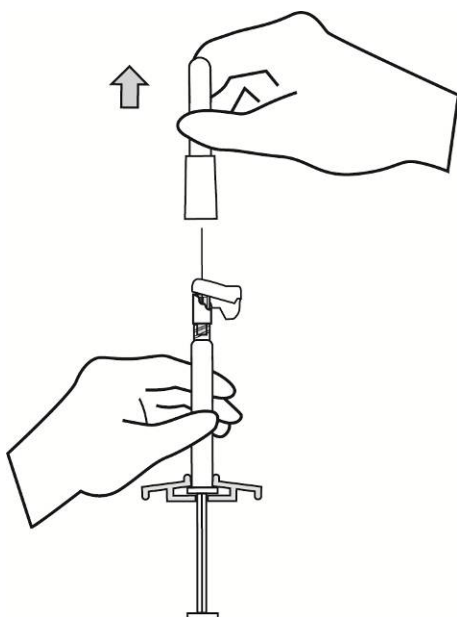
3. Håll sprutan upprätt och avlägsna gummiproppen med en vridrörelse.



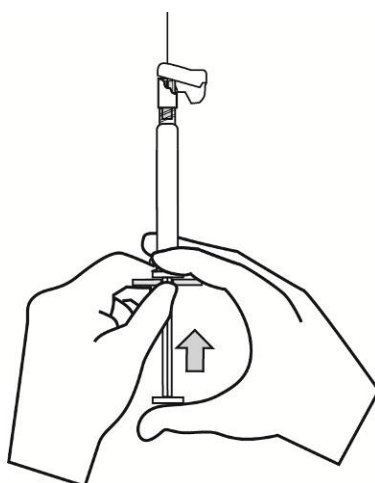
4. Öppna blisterpåsen med säkerhetskanylen till hälften. Fatta tag om nålskyddet med hjälp av blisterpåsen. Koppla säkerhetskanylen till sprutans luer-anslutning med en lätt vridrörelse medurs.



5. Drag av nålskyddet rakt ut, bort från nålen. Vrid inte skyddet eftersom nålen då kan lossna från sprutan.

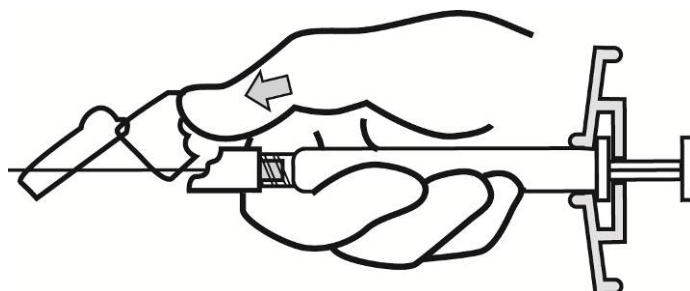


6. Vänd sprutan med den anslutna kanylen uppåt för att avlägsna luft. Avlägsna luft i sprutan genom att försiktigt trycka fram pistongen.

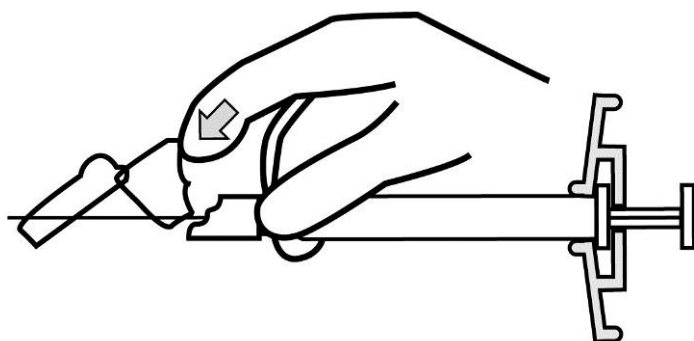


7. Injicera patienten med sprutans hela innehåll sakta, djupt intramuskulärt i den utvalda delta- eller gluteusmuskeln. **Administrera inte intravaskulärt eller subkutant.**
8. När injektionen är slutförd aktiveras nålskyddssystemet med hjälp av antingen tummen eller fingret (8a, 8b) eller mot en plan yta (8c). När man hör ett "klick" är systemet helt aktiverat. Kassera sprutan med nålen enligt gällande anvisningar.

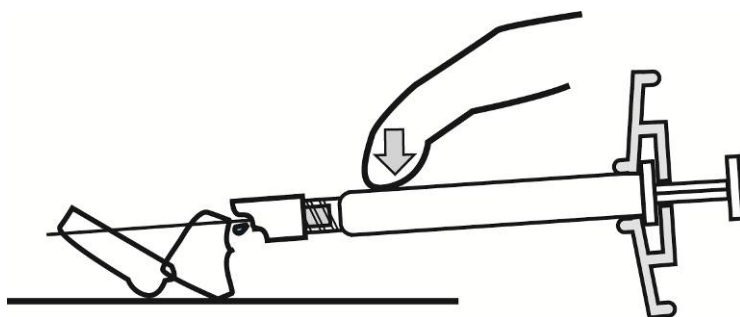
8a



8b



8c



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.