**BILAG I**

**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 25 mg depotinjektionsvæske, suspension
Xeplion 50 mg depotinjektionsvæske, suspension
Xeplion 75 mg depotinjektionsvæske, suspension
Xeplion 100 mg depotinjektionsvæske, suspension
Xeplion 150 mg depotinjektionsvæske, suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

25 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 39 mg paliperidonpalmitat i 0,25 ml svarende til 25 mg paliperidon.

50 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 78 mg paliperidonpalmitat i 0,5 ml svarende til 50 mg paliperidon.

75 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 117 mg paliperidonpalmitat i 0,75 ml svarende til 75 mg paliperidon.

100 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 156 mg paliperidonpalmitat i 1 ml svarende til 100 mg paliperidon.

150 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 234 mg paliperidonpalmitat i 1,5 ml svarende til 150 mg paliperidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, suspension.
Suspensionen er hvid til off-white. Suspensionen er pH-neutral (ca. 7,0).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xeplion er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni hos voksne patienter, der er stabiliseret med paliperidon eller risperidon.

Hos udvalgte voksne patienter med skizofreni, som tidligere har responderet på oralt paliperidon eller risperidon, kan Xeplion anvendes uden forudgående stabilisering med oral behandling, hvis de psykotiske symptomer er milde til moderate, og der er behov for langtidsvirkende behandling med et injicerbart lægemiddel.

## 4.2 Dosering og administration

Dosering

En anbefalet start på Xeplion er en dosis på 150 mg på behandlingsdag 1 og 100 mg én uge senere (dag 8), hvor begge administreres i musculus deltoideus for hurtigt at opnå terapeutiske koncentrationer (se pkt. 5.2). Den tredje dosis skal administreres én måned efter den anden startdosis. Den anbefalede månedlige vedligeholdelsesdosis er 75 mg. Visse patienter kan have fordel af lavere eller højere doser inden for det anbefalede interval fra 25 til 150 mg på baggrund af individuel patienttolerabilitet og/eller virkning. Patienter, som er overvægtige eller adipøse, kan have behov for doser i den øvre ende af intervallet (se pkt. 5.2). Efter den anden startdosis kan månedlige vedligeholdelsesdoser administreres i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus.

Vedligeholdelsesdosen kan justeres en gang om måneden. Når der foretages dosisjusteringer, skal der tages hensyn til Xeplions forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet (se pkt. 5.2), da den fulde virkning af vedligeholdelsesdoser muligvis ikke er tydelig i adskillige måneder.

*Skift fra oralt paliperidon i depotform eller oralt risperidon til Xeplion*
Xeplion skal startes som beskrevet i begyndelsen af pkt. 4.2 ovenfor. Under den månedlige vedligeholdelsesbehandling med Xeplion kan patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige doser af paliperidon depottabletter, opnå en tilsvarende steady-state-eksponering for paliperidon med injektion. Vedligeholdelsesdoser af Xeplion, der er nødvendige for at opnå en tilsvarende steady-state-eksponering, er som følger:

| **Doser af paliperidon depottabletter og Xeplion, der er nødvendige for at opnå en tilsvarende paliperidon-eksponering ved steady-state under vedligeholdelsesbehandling** | |
|---|---|
| **Tidligere dosis af paliperidon depottablet** | **Xeplion-injektion** |
| 3 mg dagligt | 25-50 mg månedligt |
| 6 mg dagligt | 75 mg månedligt |
| 9 mg dagligt | 100 mg månedligt |
| 12 mg dagligt | 150 mg månedligt |

Tidligere behandling med oralt paliperidon eller risperidon kan seponeres på starttidspunktet for behandling med Xeplion. Visse patienter kan have fordel af gradvis seponering. Visse patienter, der skifter fra højere doser af oralt paliperidon (f.eks. 9-12 mg dagligt) til injektioner med Xeplion i musculus gluteus maximus, kan have lavere plasmaeksponering i de første 6 måneder efter skiftet. Derfor kan det som alternativ overvejes at give injektioner i musculus deltoideus i de første 6 måneder.

*Skift fra risperidon som langtidsvirkende injektion til Xeplion*
Når patienter skiftes over fra risperidon som langtidsvirkende injektion, startes Xeplion-behandling i stedet for den næste planlagte injektion. Der skal herefter fortsættes med Xeplion med månedlige intervaller. Regimet med en uges initialbehandling inklusive de intramuskulære injektioner (på henholdsvis dag 1 og dag 8) som beskrevet i pkt. 4.2 ovenfor er ikke nødvendigt. Patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige doser risperidon som langtidsvirkende injektion, kan opnå en tilsvarende steady-state-eksponering for paliperidon under vedligeholdelsesbehandling med månedlige doser af Xeplion i henhold til følgende:

| Doser af risperidon som langtidsvirkende injektion og Xeplion, der er nødvendige for at opnå en tilsvarende paliperidon-eksponering ved steady-state | |
|---|---|
| **Tidligere dosis af risperidon som langtidsvirkende injektion** | **Xeplion-injektion** |
| 25 mg hver 2. uge | 50 mg månedligt |
| 37,5 mg hver 2. uge | 75 mg månedligt |
| 50 mg hver 2. uge | 100 mg månedligt |

Seponering af behandling med antipsykotika bør foretages i henhold til relevant ordinations-information. Hvis behandling med Xeplion seponeres, skal der tages hensyn til dets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet. Behovet for at fortsætte med eksisterende medicin mod ekstrapyramidale symptomer (EPS) skal regelmæssigt revurderes.

Oversprungne doser

*Sådan undgås manglende doser*
Det anbefales, at den anden startdosis af Xeplion gives én uge efter den første dosis. For at undgå, at en dosis springes over, kan patienten få den anden dosis 4 dage før eller efter, at der er gået en uge (dag 8). Tilsvarende anbefales det, at den tredje og efterfølgende injektioner efter startregimet gives månedligt. For at undgå, at en dosis springes over, kan patienten få injektionen op til 7 dage før eller efter tidspunktet for den månedlige injektion.

Hvis måldagen for den anden Xeplion-injektion (dag 8 ± 4 dage) forpasses, afhænger den anbefalede omstart af, hvor lang tid der er gået siden patientens første injektion.

*Manglende anden startdosis (< 4 uger efter første injektion)*
Hvis der er gået mindre end 4 uger siden den første injektion, skal patienten have den anden injektion på 100 mg i musculus deltoideus så hurtigt som muligt. Der skal administreres en tredje Xeplion-injektion på 75 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus 5 uger efter den første injektion (uanset tidspunktet for den anden injektion). Herefter følges den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Manglende anden startdosis (4-7 uger efter første injektion)*
Hvis der er gået 4 til 7 uger siden den første injektion af Xeplion, skal behandlingen genoptages med to injektioner på 100 mg på følgende måde:
1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt
2. en yderligere injektion i musculus deltoideus én uge senere
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Manglende anden startdosis (> 7 uger efter første injektion)*
Hvis der er gået mere end 7 uger siden den første injektion af Xeplion, startes behandlingen som beskrevet for den indledende anbefalede start på Xeplion ovenfor.

*Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (1 måned til 6 uger)*
Efter start anbefales en månedlig injektionscyklus for Xeplion. Hvis der er gået mindre end 6 uger siden den sidste injektion, skal den tidligere stabiliserede dosis administereres så hurtigt som muligt, efterfulgt af injektioner med månedlige intervaller.

*Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 uger til 6 måneder)*
Hvis der er gået mere end 6 uger siden den sidste injektion af Xeplion, anbefales følgende:

*For patienter, der er stabiliseret med doser på 25 til 100 mg*

1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt med samme dosis, som patienten tidligere var stabiliseret på
2. yderligere en injektion i musculus deltoideus (samme dosis) én uge senere (dag 8)
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*For patienter, der er stabiliseret med 150 mg*

1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt ved en dosis på 100 mg
2. yderligere en injektion i musculus deltoideus én uge senere (dag 8) ved en dosis på 100 mg
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Oversprunget månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 måneder)*
Hvis der er gået mere end 6 måneder siden den sidste injektion af Xeplion, startes behandlingen som beskrevet for den indledende anbefalede start på Xeplion ovenfor.

Særlige populationer

*Ældre*
Sikkerhed og virkning hos ældre > 65 år er ikke klarlagt.

Generelt er den anbefalede dosering af Xeplion til ældre patienter med normal nyrefunktion den samme som til yngre voksne patienter med normal nyrefunktion. Da ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, kan dosisjustering dog være nødvendig (se *Nedsat nyrefunktion* nedenfor for anbefalinger vedr. dosering til patienter med nedsat nyrefunktion).

*Nedsat nyrefunktion*
Xeplion er ikke blevet systematisk undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min) anbefales det at starte med en dosis Xeplion på 100 mg på behandlingsdag 1 og 75 mg én uge senere, begge administreret i musculus deltoideus. Den anbefalede månedlige vedligeholdelsesdosis er 50 mg med et interval fra 25 til 100 mg baseret på patienttolerabilitet og/eller virkning.

Xeplion bør ikke anvendes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*
På baggrund af erfaring med oral paliperidon er dosisjustering ikke påkrævet til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da paliperidon ikke er blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, anbefales det at udvise forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*
Xeplions sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Xeplion er udelukkende beregnet til intramuskulær anvendelse. Det må ikke administreres på nogen anden måde. Det skal injiceres langsomt, dybt ind i musculus deltoideus eller musculus gluteus maximus. Alle injektioner skal administreres af en læge eller anden sundhedsperson. Administrationen skal foregå som en enkelt injektion. Dosen må ikke fordeles på flere injektioner.

Dag 1- og dag 8-startdoserne skal begge administreres i musculus deltoideus mhp. hurtig opnåelse af terapeutiske koncentrationer (se pkt. 5.2). Efter den anden startdosis kan månedlige

vedligeholdelsesdoser administreres i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus. Et skift fra musculus gluteus maximus til musculus deltoideus (eller omvendt) bør overvejes i tilfælde af smerter på injektionsstedet, hvis generne på injektionsstedet ikke er veltolereret (se pkt. 4.8). Det anbefales endvidere at veksle mellem venstre og højre side (se nedenfor).

For instruktioner om anvendelse og håndtering af Xeplion, se indlægssedlen (oplysninger tiltænkt læger og sundhedspersonale).

*Administration i musculus deltoideus*
Den anbefalede kanylestørrelse til start- og vedligeholdelsesadministration af Xeplion i musculus deltoideus afhænger af patientens vægt. Til patienter på ≥ 90 kg anbefales en 1½", 22G-kanyle (38,1 mm x 0,72 mm). Til patienter på < 90 kg anbefales en 1", 23G-kanyle (25,4 mm x 0,64 mm). Injektioner i musculus deltoideus bør veksle mellem de to skuldermuskler.

*Administration i musculus gluteus maximus*
Den anbefalede kanylestørrelse til vedligeholdelsesadministration af Xeplion i musculus gluteus maximus er en 1½", 22G kanyle (38,1 mm x 0,72 mm). Administrationen bør ske i den øvre laterale kvadrant af glutealområdet. Injektioner i musculus gluteus maximus bør veksle mellem de to ballemuskler.

## 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for risperidon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Brug til patienter, som er i en akut agiteret eller svært psykotisk tilstand

Xeplion bør ikke bruges til behandling af tilstande med akut agitation eller svær psykose ved behov for omgående symptomkontrol.

QT-interval

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af paliperidon til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller en familieanamnese med QT-forlængelse, og ved samtidig brug af andre lægemidler, der menes at forlænge QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS), som er kendetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjede niveauer af kreatinkinase, er rapporteret at forekomme med paliperidon. Andre kliniske tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på MNS, skal paliperidon seponeres.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Lægemidler med dopaminreceptorantagonistiske egenskaber er blevet sat i forbindelse med induktion af tardiv dyskinesi, som er kendetegnet ved rytmiske, ufrivillige bevægelser, hovedsagelig af tungen og/eller ansigtet. Hvis der fremkommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes at seponere al behandling med antipsykotika, herunder paliperidon.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der både får psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og paliperidon samtidigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer ved justering af et eller af begge lægemidler. Gradvis seponering af behandling med stimulanser anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er rapporteret tilfælde af leukopeni, neutropeni og agranulocytose med Xeplion. Agranulocytose er rapporteret meget sjældent (< 1/10 000 patienter) under postmarketingsovervågning. Patienter, som tidligere har haft et klinisk relevant lavt leukocyttal eller lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni, skal monitoreres i de første måneder af behandlingen, og ved første tegn på klinisk signifikante fald i leukocytter uden af andre årsagsfaktorer skal det overvejes seponere Xeplion. Patienter med klinisk signifikant neutropeni skal monitoreres nøje for feber og andre symptomer eller tegn på infektion og behandles øjeblikkeligt ved opståen af sådanne symptomer. Hos patienter med svær neutropeni (absolut neutrofiltal < 1 x $10^9$/l) skal Xeplion seponeres, og leukocyttallet skal følges indtil restitution.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde indberettet om anafylaktiske reaktioner hos patienter, som tidligere har kunnet tåle oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.1 og 4.8).

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal Xeplion seponeres, og der skal iværksættes generel klinisk relevant understøttende behandling samt monitorering af patienten, indtil tegn og symptomer ophører (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af præeksisterende diabetes, herunder diabetisk koma og ketoacidose, under behandling med paliperidon. Passende klinisk monitorering tilrådes i henhold til de anvendte retningslinjer for brug af antipsykotika. Patienter, som behandles med Xeplion, skal monitoreres for symptomer på hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed), og patienter med diabetes mellitus skal monitoreres regelmæssigt for dårligere glucosekontrol.

Vægtøgning

Der er rapporteret om signifikant vægtøgning ved brug af Xeplion. Patienterne skal vejes regelmæssigt.

Anvendelse til patienter med prolaktin-afhængige tumorer

Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Selvom kliniske og epidemiologiske forsøg indtil videre ikke har vist nogen klar sammenhæng med administration af antipsykotika, anbefales det at udvise forsigtighed hos patienter med en relevant medicinsk anamnese. Paliperidon skal anvendes med forsigtighed til patienter med en præeksisterende tumor, som kan være prolaktin-afhængig.

Ortostatisk hypotension

På grund af paliperidons alfablokerende aktivitet kan det hos nogle patienter inducere ortostatisk hypotension.
Poolede data fra de tre placebokontrollerede, 6-ugers forsøg med fast dosis af orale paliperidon depottabletter (3, 6, 9 og 12 mg) viser, at der blev rapporteret ortostatisk hypotension hos 2,5 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med oral paliperidon, sammenlignet med 0,8 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med placebo. Xeplion skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt eller iskæmi, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, der prædisponerer patienten for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

Krampeanfald

Xeplion bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere tilfælde af krampeanfald eller andre tilstande i anamnesen, som potentielt kan sænke krampetærkslen.

Nedsat nyrefunktion

Plasmakoncentrationerne af paliperidon er forhøjede hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosisjustering anbefales derfor til patienter med let nedsat nyrefunktion. Xeplion anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Det anbefales, at der udvises forsigtighed, hvis paliperidon anvendes til sådanne patienter.

Ældre patienter med demens

Xeplion er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Xeplion bør anvendes med forsigtighed til ældre patienter med demens og risikofaktorer for apopleksi.

De nedenfor anførte erfaringer med risperidon er også relevante for paliperidon.

*Overordnet mortalitet*
Ældre patienter med demens, som blev behandlet med andre atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol, olanzapin and quetiapin, havde i en metaanalyse af 17 kontrollerede kliniske forsøg en øget mortalitetsrisiko sammenlignet med placebo. Mortaliteten var blandt dem, der blev behandlet med risperidon, og mortaliteten var 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

*Cerebrovaskulære bivirkninger*
I randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg med den demente population med visse atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol og olanzapin, observeredes en ca. 3 gange så høj risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen bag denne øgede risiko er ukendt.

Parkinsons sygdom og Lewy body-demens

Læger bør nøje afveje risici og fordele ved ordination af Xeplion til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy body-demens (DLB), da begge grupper kan have en øget risiko for udvikling af malignt neuroleptikasyndrom samt have en øget følsomhed over for antipsykotika. Denne øgede følsomhed kan manifestere sig ved konfusion, bevidsthedssvækkelse, postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Det er rapporteret, at antipsykotiske lægemidler (herunder risperidon) med alfa-adrenergt blokerende virkninger inducerer priapisme. Ved overvågning efter markedsføring er der endvidere rapporteret om priapisme ved oral paliperidon, som er den aktive metabolit af risperidon. Patienter skal rådes til at søge akut lægehjælp, hvis priapismen ikke har fortaget sig i løbet af 4 timer.

Regulering af legemstemperaturen

Antipsykotika er sat i forbindelse med forstyrrelser i kroppens evne til at sænke sin kernetemperatur. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Xeplion til patienter, som forventes at opleve forhold, der kan bidrage til en forhøjelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. kraftig motion, eksponering for ekstrem varme, samtidig behandling med lægemidler med antikolinerg aktivitet, eller udsættelse for dehydrering.

Venøs tromboemboli

Der er rapporteret om tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) ved behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter, der behandles med antipsykotika, ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, bør samtlige mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandlingen med Xeplion, og forebyggende foranstaltninger sættes i værk.

Antiemetisk virkning

I prækliniske forsøg med paliperidon observeredes en antiemetisk virkning. Denne virkning kan, hvis den forekommer hos mennesker, skjule tegn og symptomer på overdosering med visse lægemidler eller på tilstande såsom intestinal obstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Administration

Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet injektion af Xeplion i et blodkar.

Intraoperativt floppy iris syndrom

Intraoperativt floppy iris syndrom (IFIS) er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt, såsom Xeplion (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuel eller tidligere brug af lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa-1-blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Xeplion sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, f.eks. klasse IA-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse andre antipsykotika og visse midler mod malaria (f.eks. mefloquin). Denne liste er vejledende og ikke udtømmende.

Xeplions potentiale for påvirkning af andre lægemidler

Paliperidon forventes ikke at forårsage klinisk vigtige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af cytochrom P-450-isozymer.

På grund af paliperidons virkninger på det primære centralnervesystem (CNS) (se pkt. 4.8) bør Xeplion anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. eller alkohol.

Paliperidon kan modvirke virkningen af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis en sådan kombination vurderes nødvendig, særligt ved Parkinsons sygdom i slutstadiet, bør der gives den laveste effektive dosis af hvert lægemiddel.

På grund af Xeplions potentiale for at inducere ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4) kan der muligvis observeres en additiv virkning ved administration af Xeplion sammen med andre terapeutiske stoffer, der har dette potentiale, f.eks. andre antipsykotika, tricykliske stoffer.

Der bør udvises forsigtighed, hvis paliperidon kombineres med andre lægemidler, der sænker krampetærsklen (dvs. phenothiaziner eller butyrophenoner, tricykliske stoffer eller SSRI, tramadol, mefloquin osv.).

Administration of orale paliperidon depottabletter ved steady-state (12 mg en gang dagligt) sammen med divalproexnatrium-depottabletter (500 mg til 2 000 mg en gang dagligt) havde ingen indvirkning på steady state-farmakokinetikken for valproat.

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser mellem Xeplion og lithium. Forekomsten af en farmakokinetisk interaktion er dog ikke sandsynlig.

Andre lægemidlers potentiale for påvirkning af Xeplion

*In vitro*-forsøg indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt inddraget i paliperidonmetabolismen, men det er ikke påvist *in vitro* eller *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Administration af oral paliperidon samtidig med paroxetin, en potent CYP2D6-inhibitor, viste ingen klinisk signifikant virkning på paliperidons farmakokinetik.

Administration af orale paliperidon depottabletter en gang dagligt sammen med 200 mg carbamazepin to gange dagligt forårsagede et fald på ca. 37 % i de gennemsnitlige steady state-$C_{max}$ og AUC for paliperidon. Dette fald er i væsentlig grad forårsaget af en 35 % stigning i renal clearance af paliperidon, som sandsynligvis skyldes induktion af renalt P-gp ved hjælp af carbamazepin. Et mindre fald i mængden af aktivt stof, der udskilles uændret i urinen, tyder på, at at samtidig administration af carbamazepin kun havde en begrænset virkning på CYP-metabolismen eller biotilgængeligheden af paliperidon. Større fald i plasmakoncentrationerne af paliperidon kunne forekomme ved højere doser af carbamazepin. Ved start på behandling med carbamazepin bør dosen af Xeplion revurderes og om nødvendigt øges. Omvendt bør dosen af Xeplion ved seponering af carbamazepin revurderes og om nødvendigt reduceres.

Administration af en enkelt dosis af en oral 12 mg paliperidon depottablet sammen med divalproexnatrium-depottabletter (to 500 mg tabletter en gang dagligt) resulterede i en stigning på ca. 50 % i $C_{max}$ og AUC for paliperidon, hvilket sandsynligvis skyldes øget oral absorption. Da der ikke blev observeret nogen effekt på den systemiske clearance, er det ikke forventeligt, at der er klinisk signifikant interaktion mellem divalproexnatrium-depottabletter og intramuskulær injektion af Xeplion. Denne interaktion er ikke undersøgt med Xeplion.

Samtidig brug af Xeplion og risperidon eller oralt paliperidon

Da paliperidon er den vigtigste aktive metabolit af risperidon, skal der udvises forsigtighed, hvis Xeplion administreres sammen med risperidon eller med oralt paliperidon i længere perioder. Der findes kun begrænsede sikkerhedsdata om samtidig brug af Xeplion og andre antipsykotika.

Samtidig brug af Xeplion og psykostimulanser

Kombineret brug af psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og paliperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer efter ændring af den ene eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af paliperidon til gravide kvinder. Intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat og oralt administreret paliperidon var ikke teratogene i dyreforsøg, men der sås andre typer af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Nyfødte, der har været udsat for paliperidon under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter

fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje. Xeplion bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Paliperidon udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af det ammede barn er sandsynlig, hvis terapeutiske doser administreres til ammende kvinder. Xeplion må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

I de prækliniske forsøg blev der ikke set relevante virkninger.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Paliperidon påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det skyldes de potentielle bivirkninger på nervesystemet og synet, såsom sedation, døsighed, synkope og sløret syn (se pkt. 4.8). Patienterne skal derfor rådes til ikke at køre og betjene maskiner, før det vides, hvordan de reagerer på Xeplion.

## 4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske studier var søvnløshed, hovedpine, angst, infektion i de øvre luftveje, reaktioner på injektionsstedet, parkinsonisme, vægtstigning, akatisi, agitation, sedation/døsighed, kvalme, obstipation, svimmelhed, muskuloskeletale smerter, takykardi, tremor, mavesmerter, opkastning, diarré, træthed og dystoni. Tilsyneladende dosisrelaterede bivirkninger var akatisi og sedation/døsighed.

Bivirkninger opsat i tabelform

De følgende er alle bivirkninger, der er blevet rapporteret med paliperidon efter frekvenskategori estimeret på baggrund af kliniske studier med paliperidonpalmitat. Følgende termer og hyppigheder anvendes: *meget almindelig* (≥ 1/10); *almindelig* (≥ 1/100 til < 1/10); *ikke almindelig* (≥ 1/1 000 til < 1/100); *sjælden* (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); *meget sjælden* (< 1/10 000); og *ikke kendt* (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Hyppighed** | | | | |
| | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt[a]** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, influenza | pneumoni, bronkitis, luftvejsinfektion, sinusitis, cystitis, infektion i øret, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis, subkutan absces | øjeninfektion, acarodermatitis | |
| **Blod og lymfesystem** | | | fald i leukocyttal, anæmi | neutropeni, trombocytopeni, stigning i eosinofiltal | agranulo-cytose |
| **Immunsystemet** | | | overfølsomhed | | anafylaktisk reaktion |
| **Det endokrine system** | | hyperprolaktinæmi[b] | | unormal sekretion af antidiuretisk hormon, glucose i urinen | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metabolisme og ernæring** | | hyperglykæmi, vægtstigning, vægttab, nedsat appetit | diabetes mellitus[d], hyperinsulinæmi, øget appetit, anoreksi, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesterol i blodet | diabetisk ketoacidose, hypoglykæmi, polydipsi | hyperhydrering |
| **Psykiske forstyrrelser** | søvnløshed[e] | agitation, depression, angst | søvnforstyrrelse, mani, nedsat libido, nervøsitet, mareridt | katatoni, forvirringstilstand, somnambulisme, affektaffladning, anorgasme | søvnrelateret spiseforstyr-relse |
| **Nervesystemet** | | parkinsonisme[c], akatisi[c], sedation/døsighed, dystoni[c], svimmelhed, dyskinesi[c], tremor, hovedpine | tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhed, opmærksomheds-forstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypoæstesi, paræstesi | malignt neuroleptika-syndrom, cerebral iskæmi, manglende respons på stimuli, tab af bevidsthed, nedsat bevidsthedsniveau, krampeanfald[e], balanceforstyrrelse, unormal koordination, hovedtitubation | diabetisk koma |
| **Øjne** | | | sløret syn, konjunktivitis, tørre øjne | glaukom, forstyrrelse i øjenbevægelser, øjenrullen, fotofobi, tåreflåd, okulær hyperæmi | floppy iris-syndrom (intraoperativt) |
| **Øre og labyrint** | | | vertigo, tinnitus, øresmerter | | |
| **Hjerte** | | takykardi | atrioventrikulært blok, ledningsforstyrrelse, QT-forlængelse på elektrokardiogram, postural ortostatisk takykardi-syndrom, bradykardi, unormalt ekg, palpitationer | atrieflimren, sinusarytmi | |
| **Vaskulære sygdomme** | | hypertension | hypotension, ortostatisk hypotension | lungeemboli, venetrombose, blussen | iskæmi |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | hoste, nasal tilstoppelse | dyspnø, faryngolaryngeale smerter, epistaxis | søvnapnøsyndrom, pulmonal kongestion, tilstopning af luftvejene, rallen, hvæsen | hyperventilation, aspirations-pneumoni, dysfoni |
| **Mave-tarm-kanalen** | | abdominalsmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, dyspepsi, tandpine | abdominalgener, gastroenteritis, dysfagi, mundtørhed, flatulens | pancreatitis, tarmobstruktion, opsvulmet tunge, fækalinkontinens, fækalom, cheilitis | ileus |
| **Lever og galdeveje** | | forhøjede aminotransferaser | forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjede leverenzymer | | gulsot |
| **Hud og subkutane væv** | | | urticaria, pruritus, udslæt, alopeci, eksem, tør hud, erytem, acne | lægemiddeludslæt, hyperkeratose, seborisk dermatitis, skæl | Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, misfarvning af huden |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | muskuloskeletale smerter, rygsmerter, artralgi | forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, muskeltrækninger, ledstivhed, muskelsvaghed | rabdomyolyse, hævelse af leddene | unormal kropsholdning |
| **Nyrer og urinveje** | | | urininkontinens, pollakisuri, dysuri | urinretention | |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** | | | | | abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| **Det reproduktive system og mammae** | | amenoré | erektil dysfunktion, ejakulations-forstyrrelse, menstruations-forstyrrelse[e], gynækomasti, galaktoré, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne | priapisme, ubehag i brysterne, brystspænding, brystforstørrelse, vaginalt udflåd | |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | pyrexi, asteni, træthed, reaktion på injektionsstedet | ansigtsødem, ødem[e], forhøjet kropstemperatur, unormal gang, brystsmerter, ubehag i brystet, utilpashed, induration | hypotermi, kulderystelser, tørst, abstinenssyndrom, absces på injektionsstedet, cellulitis på injektionsstedet, cyste på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet | nedsat kropstemperatur, nekrose på injektionsstedet, sår på injektionsstedet |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** | | | fald | | |

[a] Hyppigheden af bivirkninger er angivet som 'ikke kendt', da de ikke blev observeret under kliniske studier af paliperidonpalmitat. De blev enten afledt fra spontane indberetninger efter markedsføring, hvor hyppigheden ikke kan fastlægges, eller også blev de afledt fra data fra kliniske studier og/eller indberetninger efter markedsføringen for risperidon (alle formuleringer) eller oralt paliperidon.

[b] Se 'Hyperprolaktinæmi' nedenfor.

[c] Se 'Ekstrapyramidale bivirkninger' nedenfor.

[d] I placebokontrollerede studier blev diabetes mellitus rapporteret hos 0,32 % af de forsøgspersoner, som fik Xeplion, sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Den samlede incidens fra alle kliniske studier var 0,65 % af alle forsøgspersoner, som fik Xeplion.

[e] **Søvnløshed omfatter:** problemer med at falde i søvn og søvnløshed midt i søvnperioden. **Krampeanfald består af:** grand mal kramper. **Ødem omfatter:** generaliseret ødem, perifert ødem, fingertryksødem. **Menstruationsforstyrrelse omfatter:** forsinket menstruation, uregelmæssig menstruation, oligomenorré.

Bivirkninger observeret med lægemidler indeholdende risperidon

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon. Derfor er bivirkningsprofilen for disse stoffer (herunder både den orale og injicerbare formulering) relevant for hinanden.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Anafylaktisk reaktion*
Der er i sjældne tilfælde efter markedsføring rapporteret om anafylaktisk reaktion efter injektion af Xeplion hos patienter, der tidligere har tålt oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

*Reaktioner på injektionsstedet*
Den hyppigst rapporterede bivirkning relateret til injektionsstedet var smerter. Størstedelen af disse reaktioner var rapporteret som milde til moderate i sværhedsgrad. Personevalueringer af smerter på injektionsstedet baseret på en visuel analog skala havde en tendens til at falde i frekvens og intensitet

over tid i alle fase 2- og 3-forsøg med Xeplion. Injektioner i musculus deltoideus blev opfattet som lidt mere smertefulde end tilsvarende injektioner i musculus gluteus maximus. Andre reaktioner på injektionsstedet var overvejende milde i intensitet og omfattede induration (almindelig), pruritus (ikke almindelig) og knuder (sjælden).

*Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)*
EPS omfattede en puljet analyse af følgende termer: Parkinsonisme (inkluderer øget spytsekretion, stivhed i skeletmuskulatur, parkinsonisme, savlen, tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, stramme muskler, akinesi, nakkestivhed, muskelstivhed, gangforstyrrelser som ved Parkinsons sygdom, abnorm glabellarefleks og hviletremor som ved Parkinsons sygdom), akatisi (omfatter akatisi, rastløshed, hyperkinesi og *restless legs*-syndrom), dyskinesi (omfatter dyskinesi, muskeltrækninger, choreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (omfatter dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyration, tungeparese, ansigtsspasme, laryngospasme, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasme, pleurototonus, tungespasme og trismus) og tremor. Det skal bemærkes, at der er medtaget et bredere spektrum af symptomer, som ikke nødvendigvis er af ekstrapyramidal oprindelse.

*Vægtstigning*
I det 13-ugers forsøg, der omfattede en startdosis på 150 mg, var der en dosisrelateret tendens med hensyn til andelen af forsøgspersoner med en abnorm vægtstigning ≥ 7 %, med en 5 % incidensrate i placebogruppen sammenlignet med rater på 6 %, 8 % og 13 % i Xeplion-grupperne, der fik henholdsvis 25 mg, 100 mg og 150 mg.

I løbet af den 33 uger lange åbne transitions-/vedligeholdelsesperiode af forsøget med langtidsforebyggelse af tilbagefald opfyldte 12 % af de Xeplion-behandlede forsøgspersoner dette kriterium (vægtstigning på ≥ 7 % fra den dobbeltblinde fase til endepunktet). Den gennemsnitlige (SD) vægtændring fra åben baseline var +0,7 (4,79) kg.

*Hyperprolaktinæmi*
I kliniske forsøg blev der observeret medianstigninger i serumprolaktin hos forsøgspersoner af begge køn, som fik Xeplion. Bivirkninger, som kan være tegn på forhøjede niveauer af prolaktin (f.eks. amenoré, galaktoré, menstruationsforstyrrelser, gynækomasti), rapporteredes sammenlagt hos < 1 % af forsøgspersonerne.

Klasseeffekter

QT-forlængelse, ventrikulære arytmier (ventrikelflimmer, ventrikulær takykardi), pludselig uforklarlig død, hjertestop og Torsade de pointes kan forekomme med antipsykotika.

Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venetrombose, er rapporteret med antipsykotiske lægemidler (hyppigheden ikke kendt).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## 4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt svarer de forventede tegn og symptomer til en forstærkning af de kendte farmakologiske virkninger af paliperidon, dvs. døsighed og sedation, takykardi og hypotension, QT-forlængelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikelflimmer er rapporteret hos en patient på baggrund af overdosering med oral paliperidon. I tilfælde af akut overdosering skal muligheden for, at patienten har indtaget flere stoffer, tages i betragtning.

Håndtering

Der skal tages hensyn til lægemidlets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet og den lange eliminationshalveringstid for paliperidon, når behandlingsbehov og restitution skal vurderes. Der findes ingen specifik modgift mod paliperidon. Generel understøttende foranstaltninger bør iværksættes. Der skal etableres og opretholdes frie luftveje og sørges for tilstrækkelig iltning og ventilation.

Kardiovaskulær monitorering bør straks iværksættes og bør omfatte kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering for mulige arytmier. Hypotension og kredsløbskollaps skal behandles med relevante midler såsom intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer skal der indgives antikolinergika. Tæt medicinsk observation og monitorering skal fortsætte, indtil patienten er kommet sig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Xeplion indeholder en racemisk blanding af (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon er et lægemiddel, der selektivt blokerer monoamineffekter, og hvis farmakologiske egenskaber er forskellige fra typiske antipsykotika. Paliperidon binder kraftigt til serotonerge 5-HT2- og dopaminerge D2-receptorer. Paliperidon blokerer også alfa-1-adrenerge receptorer og i lidt mindre grad H1-histaminerge og alfa-2-adrenerge receptorer. Den farmakologiske aktivitet af (+)- og (-)-paliperidon-enantiomererne er kvalitativt og kvantitativt ens.

Paliperidon binder ikke til kolinerge receptorer. Selvom paliperidon er en kraftig D2-antagonist, som menes at lindre de positive symptomer på skizofreni, forårsager det mindre katalepsi og nedsætter de motoriske funktioner mindre end typiske antipsykotika. Dominerende central serotoninantagonisme kan reducere paliperidons tendens til at forårsage ekstrapyramidale bivirkninger.

Klinisk virkning

*Akut behandling af skizofreni*
Virkningen af Xeplion til akut behandling af skizofreni blev klarlagt i fire kortvarige (et 9-ugers og tre 13-ugers) dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede forsøg med fast dosis med akut recidiverede voksne indlagte patienter, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. De faste doser af Xeplion i disse forsøg blev givet på dag 1, 8 og 36 i 9 ugers-forsøget og endvidere på dag 64 i 13 ugers-forsøget. Intet yderligere oralt antipsykotisk supplement var nødvendigt under den akutte behandling af skizofreni med Xeplion. Det primære effektmål var defineret som et fald i den samlede PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale), der er vist i tabellen nedenfor. PANSS er en valideret flerpunkts-liste, der består af fem faktorer til vurdering af positive symptomer, negative symptomer, disorganiserede tanker, ukontrolleret fjendtlighed/ophidselse og angst/depression. Hvor godt patienten fungerede, blev vurderet ved hjælp af PSP-skalaen (Personal and Social Performance). PSP er en valideret klinisk gradinddelt skala, som måler, hvordan patienten fungerer personligt og socialt inden for fire domæner: socialt nyttige aktiviteter (arbejde og studie), personlige og sociale relationer, egenomsorg og forstyrrende og aggressive adfærdsmønstre.

I et 13 ugers-forsøg (n = 636), der sammenlignede tre faste doser af Xeplion (indledende injektion på 150 mg i musculus deltoideus, efterfulgt af 3 gluteal- eller deltadoser på enten 25 mg/4 uger, 100 mg/4 uger eller 150 mg/4 uger) med placebo, var alle tre doser af Xeplion bedre end placebo til at forbedre den samlede PANSS-score. I dette forsøg viste både behandlingsgrupperne 100 mg/4 uger og

150 mg/4 uger, men ikke 25 mg/4 uger, statistisk overlegenhed i forhold til placebo for PSP-scoren. Disse resultater understøtter en virkning i løbet af hele behandlingens varighed og en forbedring i PANSS og blev observeret så tidligt som dag 4 og med en signifikant adskillelse fra placebo for gruppen der fik 25 mg samt gruppen der fik 150 mg Xeplion, på dag 8.

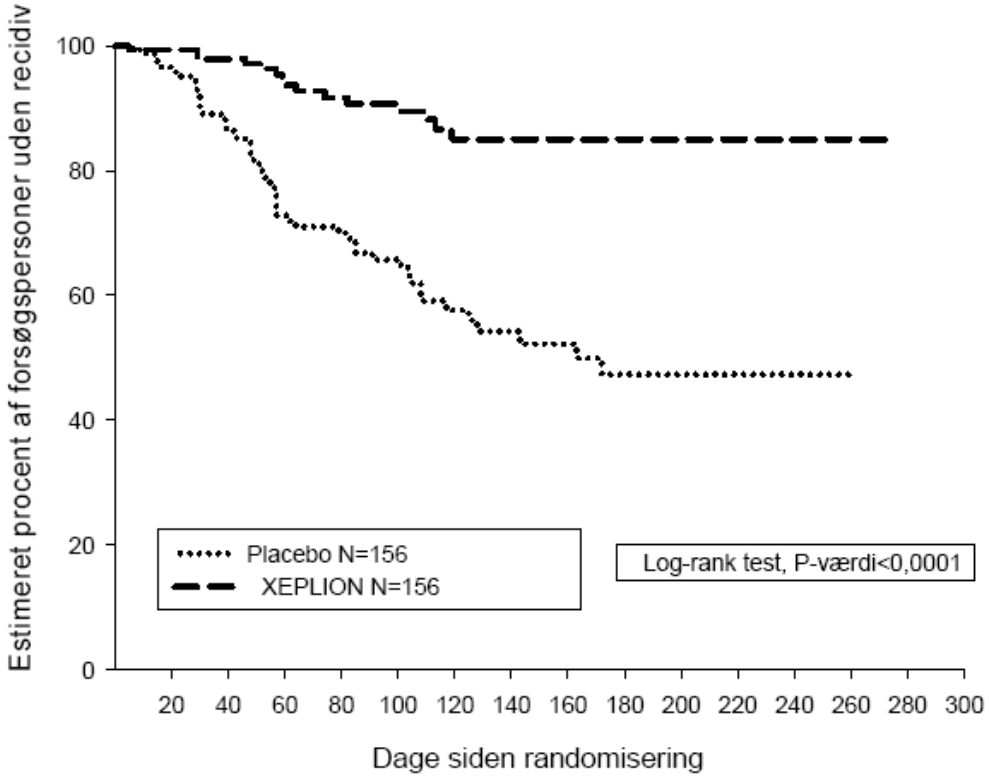
Resultaterne af de andre forsøg viste signifikant fordel for Xeplion, bortset fra 50 mg-dosen i et enkelt forsøg (se tabellen nedenfor).

| Samlet PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale) for skizofreni - ændring fra baseline til endepunkt - LOCF for forsøgene R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: Analysesæt for primær effekt | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg |
| **R092670-PSY-3007*** | n = 160 | n = 155 | | n = 161 | n = 160 |
| Gennemsnitlig baseline (SD) | 86,8 (10,31) | 86,9 (11,99) | | 86,2 (10,77) | 88,4 (11,70) |
| Gennemsnitlig ændring (SD) | -2,9 (19,26) | -8,0 (19,90) | -- | -11,6 (17,63) | -13,2 (18,48) |
| P-værdi (vs. placebo) | -- | 0,034 | | < 0,001 | < 0,001 |
| **R092670-PSY-3003** | n = 132 | | n = 93 | n = 94 | n = 30 |
| Gennemsnitlig baseline (SD) | 92,4 (12,55) | | 89,9 (10,78) | 90,1 (11,66) | 92,2 (11,72) |
| Gennemsnitlig ændring (SD) | -4,1 (21,01) | -- | -7,9 (18,71) | -11,0 (19,06) | -5,5 (19,78) |
| P-værdi (vs. placebo) | -- | | 0,193 | 0,019 | -- |
| **R092670-PSY-3004** | n = 125 | n = 129 | n = 128 | n = 131 | |
| Gennemsnitlig baseline (SD) | 90,7 (12,22) | 90,7 (12,25) | 91,2 (12,02) | 90,8 (11,70) | |
| Gennemsnitlig ændring (SD) | -7,0 (20,07) | -13,6 (21,45) | -13,2 (20,14) | -16,1 (20,36) | -- |
| P-værdi (vs. placebo) | -- | 0,015 | 0,017 | < 0,001 | |
| **R092670-SCH-201** | n = 66 | | n = 63 | n = 68 | |
| Gennemsnitlig baseline (SD) | 87,8 (13,90) | | 88,0 (12,39) | 85,2 (11,09) | |
| Gennemsnitlig ændring (SD) | 6,2 (18,25) | -- | -5,2 (21,52) | -7,8 (19,40) | -- |
| P-værdi (vs. placebo) | -- | | 0,001 | < 0,0001 | |

* I forsøg R092670-PSY-3007 blev der givet en startdosis på 150 mg til alle forsøgspersoner i Xeplion-behandlingsgrupperne på dag 1, efterfulgt af den tildelte dosis derefter.
Bemærk: En negativ ændring i scoren indikerer forbedring.

*Opretholdelse af symptomkontrol og udsættelse af recidiv af skizofreni*
Effekten af Xeplion til opretholdelse af symptomkontrol og forsinkelse af recidiv af skizofreni blev klarlagt i et længerevarende dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg med fleksible doser, der omfattede 849 ikke-ældre, voksne forsøgspersoner, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. Dette forsøg omfattede en 33-ugers, åben akut behandlings- og stabiliseringsfase, en randomiseret, dobbeltblind placebokontrolleret fase til observation for recidiv og en 52-ugers åben forlængelsesperiode. I dette forsøg var doserne af Xeplion 25, 50, 75 og 100 mg, som blev administreret månedligt. 75 mg-dosen var kun tilladt i den 52-ugers åbne forlængelse. Forsøgspersonerne fik indledningsvist fleksible doser (25-100 mg) af Xeplion i en 9-ugers overgangsperiode, efterfulgt af en 24-ugers vedligeholdelsesperiode, hvor det blev krævet, at forsøgspersonerne havde en PANSS-score på ≤ 75. Dosisjusteringer var kun tilladt i de første 12 uger af vedligeholdelsesperioden. Ialt 410 stabiliserede patienter blev randomiseret til enten Xeplion

(median varighed 171 dage [interval 1 dag til 407 dage]) eller til placebo (median varighed 105 dage [interval 8 dage til 441 dage]), indtil de oplevede et recidiv af skizofrenisymptomer i den dobbeltblinde fase af variabel længde. Forsøget blev standset tidligt på grund af effekten, da der observeredes signifikant længere tid til recidiv (p < 0,0001, Figur 1) hos patienter behandlet med Xeplion sammenlignet med placebo (risikoratio = 4,32, 95 %, CI: 2,4-7,7).




**Figur 1:** Kaplan-Meier-afbildning af tid til recidiv – interimanalyse (Intent-to-Treat-interimanalysesæt)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xeplion i alle undergrupper af den pædiatriske population ved skizofreni (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Paliperidonpalmitat er palmitatester-prodrug af paliperidon. På grund af paliperidonpalmitats ekstremt lave vandopløselighed opløses det langsomt efter intramuskulær injektion, før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes til det systemiske kredsløb. Efter en enkelt intramuskulær dosis stiger plasmakoncentrationerne af paliperidon gradvist, til de når de maksimale plasmakoncentrationer ved en median-$T_{max}$ på 13 dage. Frigivelsen af det aktive stof starter så tidligt som dag 1 og varer i mindst 4 måneder.

Efter intramuskulær injektion af enkeltdoser (25-150 mg) i musculus deltoideus var $C_{max}$ gennemsnitligt 28 % højere sammenlignet med injektion i musculus gluteus maximus. De to indledende intramuskulære injektioner i musculus deltoideus af 150 mg på dag 1 og 100 mg på dag 8 medvirker til hurtig opnåelse af terapeutiske koncentrationer. Frigivelsesprofilen og dosisregimet for Xeplion resulterer i opretholdelse af terapeutiske koncentrationer. Den totale eksponering for paliperidon efter Xeplion-administration var dosis-proportional over et 25-150 mg dosisinterval og

mindre end dosis-proportional for $C_{max}$ for doser over 50 mg. Det gennemsnitlige steady-state trough/peak-ratio for en Xeplion-dosis på 100 mg var 1,8 efter administration i ballen og 2,2 efter administration i skulderen. Den mediane tilsyneladende halveringstid for paliperidon efter Xeplion-administration over dosisintervallet 25-150 mg lå i intervallet 25-49 dage.

Efter administration af Xeplion er den absolutte biotilgængelighed af paliperidonpalmitat 100 %.

Efter administration af paliperidonpalmitat omdannes paliperidons (+)- og (-)-enantiomerer indbyrdes således, at der opnås et AUC (+) til (-)-forhold på ca. 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindingen af racemisk paliperidon er 74 %.

Biotransformation og elimination

Én uge efter administration af en enkelt oral dosis af 1 mg $^{14}C$-paliperidon med øjeblikkelig frigivelse udskiltes 59 % af dosen uændret i urinen, hvilket indikerer, at paliperidon ikke gennemgår omfattende metabolisering i leveren. Ca. 80 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urin og 11 % i fæces. Fire metaboliske metoder er blevet identificeret *in vivo*, hvoraf ingen tegnede sig for mere end 6,5 % af dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering og benzisoxazol-spaltning. Selvom *in vitro*-forsøg tydede på, at CYP2D6 and CYP3A4 spiller en rolle i metabolismen af paliperidon, er det ikke dokumenteret *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tydelig forskel i den tilsyneladende clearance af paliperidon efter administration af oral paliperidon hos personer med kraftig metabolisering og personer med dårlig metabolisering af CYP2D6-substrater. *In vitro*-forsøg i humane levermikrosomer viste, at paliperidon ikke i væsentlig grad hæmmer metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af cytochrom P450-isozymer, herunder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

*In vitro*-forsøg har vist, at paliperidon er substrat for P-gp og en svag P-gp-hæmmer ved høje koncentrationer. Der foreligger ingen *in vivo*-data, og den kliniske relevans er ukendt.

Langtidsvirkende paliperidonpalmitat-injektion versus oral depot-paliperidon

Xeplion er udformet således, at det tilfører paliperidon over en periode på en måned, mens oral depot-paliperidon administreres på daglig basis. Startregimet for Xeplion (150 mg/100 mg i musculus deltoideus på dag 1/dag 8) blev udformet mhp. hurtig opnåelse af steady state-paliperidonkoncentrationer ved start på behandlingen uden brug af oralt supplement.

Generelt set lå de samlede startplasmaniveauer med Xeplion inden for eksponeringsintervallet observeret med 6-12 mg oral depot-paliperidon. Anvendelsen af Xeplion-startregimet åbnede mulighed for, at patienterne kunne forblive i dette eksponeringvindue på 6-12 mg oral depot-paliperidon selv på dage med bundniveau før næste dosis (dag 8 og dag 36). På grund af forskellen i de mediane farmakokinetikprofiler mellem de to lægemidler skal man være forsigtig med at foretage en direkte sammenligning af deres farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat leverfunktion

Paliperidon gennemgår ikke en omfattende metabolisering i leveren. Selvom Xeplion ikke er blevet undersøgt på patienter med nedsat leverfunktion, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. I et forsøg med oral paliperidon til forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) svarede plasmakoncentrationerne af frit paliperidon til koncentrationerne hos raske personer. Paliperidon er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Udskillelsen af en enkelt oral dosis af en 3 mg paliperidon depottablet blev undersøgt hos forsøgspersoner med varierende grad af nyrefunktion. Elimination af paliperidon faldt med faldende estimeret kreatininclearance. Hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion var total clearance af paliperidon reduceret med 32 % i gennemsnit ved let (CrCl = 50 til < 80 ml/min), 64 % ved moderat (CrCl = 30 til < 50 ml/min) og 71 % ved svært (CrCl = 10 til < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion svarende til en gennemsnitlig stigning i eksponering ($AUC_{inf}$) på henholdsvis 1,5, 2,6 og 4,8 gange sammenlignet med raske personer. Baseret på et begrænset antal observationer med Xeplion hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion og farmakokinetiksimuleringer anbefales en reduceret dosis (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tegn på aldersrelaterede forskelle i farmakokinetik.

BMI (kropsmasseindeks)/kropsvægt

Farmakokinetiske forsøg med paliperidonpalmitat har vist noget lavere (10-20 %) plasmakoncentrationer af paliperidon hos patienter, som er overvægtige eller adipøse, sammenlignet med patienter med normal vægt (se pkt. 4.2).

Race

Farmakokinetiske populationsanalyser af data fra forsøg med oral paliperidon viste ingen tegn på racerelaterede forskelle i paliperidons farmakokinetik efter Xeplion-administration.

Køn

Ingen klinisk signifikante forskelle blev observeret mellem mænd og kvinder.

Rygestatus

På baggrund af *in vitro*-forsøg med humane leverenzymer er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning skulle derfor ikke påvirke paliperidons farmakokinetik. Virkningen af rygning på paliperidons farmakokinetik blev ikke undersøgt med Xeplion. En farmakokinetisk populationsanalyse baseret på data med orale paliperidon depottabletter viste en lidt lavere eksponering for paliperidon hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. Det er usandsynligt, at forskellen har klinisk relevans.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsforsøg med gentagne doser af intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat (1-måneds formuleringen) og oralt administreret paliperidon til rotter og hunde viste overvejende farmakologiske virkninger såsom sedation og prolaktinmedierede virkninger på brystkirtler og genitalier. Hos dyr behandlet med paliperidonpalmitat observeredes en inflammatorisk reaktion på det intramuskulære injektionssted. Lejlighedsvist forekom abscesdannelse.

I reproduktionsforsøg med oral risperidon til rotter, som i kraftig grad omdannes til paliperidon i rotter og mennesker, observeredes bivirkninger på afkommets fødselsvægt og overlevelse. Der sås ingen embryotoksicitet eller misdannelser efter intramuskulær administration af paliperidonpalmitat til drægtige rotter i op til den højeste dosis (160 mg/kg/dag) svarende til 4,1 gange eksponeringsniveauet hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis på 150 mg. Andre dopamin-antagonister har ved administration til drægtige dyr medført bivirkninger på indlæring og motorisk udvikling hos afkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon var ikke genotoksiske. I karcinogenicitetsforsøg med oral risperidon til rotter og mus blev der observeret stigninger i hypofyseadenomer (mus), endokrine

pankreasadenomer (rotte) og brystkirteladenomer (begge arter). Det karcinogene potentiale ved intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat blev vurderet hos rotter. Der sås en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenokarcinomer i hunrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hanrotter viste en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenomer og karcinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, hvilket er henholdsvis 1,2 og 2,2 gange eksponeringsniveauet ved den maksimale anbefalede humane dosis på 150 mg. Disse tumorer kan relateres til langvarig dopamin-D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Relevansen af disse tumorfund hos gnavere i relation til human risiko er ukendt.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 20
Polyethylenglycol 4 000
Citronsyremonohydrat
Vandfrit dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

25 mg
0,25 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

50 mg
0,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

75 mg
0,75 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg
1 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg
1,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakningsstørrelser:
Pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 2 kanyler

### 6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. marts 2011
Dato for seneste fornyelse: 16. december 2015

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 150 mg og Xeplion 100 mg depotinjektionsvæske, suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte sprøjte indeholder 156 mg paliperidonpalmitat i 1 ml svarende til 100 mg paliperidon.
Hver fyldte sprøjte indeholder 234 mg paliperidonpalmitat i 1,5 ml svarende til 150 mg paliperidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, suspension.
Suspensionen er hvid til off-white. Suspensionen er pH-neutral (ca. 7,0).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xeplion er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni hos voksne patienter, der er stabiliseret med paliperidon eller risperidon.

Hos udvalgte voksne patienter med skizofreni, som tidligere har responderet på oralt paliperidon eller risperidon, kan Xeplion anvendes uden forudgående stabilisering med oral behandling, hvis de psykotiske symptomer er milde til moderate, og der er behov for langtidsvirkende behandling med et injicerbart lægemiddel.

### 4.2 Dosering og administration

Dosering

En anbefalet start på Xeplion er en dosis på 150 mg på behandlingsdag 1 og 100 mg én uge senere (dag 8), hvor begge administreres i musculus deltoideus for hurtigt at opnå terapeutiske koncentrationer (se pkt. 5.2). Den tredje dosis skal administreres én måned efter den anden startdosis. Den anbefalede månedlige vedligeholdelsesdosis er 75 mg. Visse patienter kan have fordel af lavere eller højere doser inden for det anbefalede interval fra 25 til 150 mg på baggrund af individuel patienttolerabilitet og/eller virkning. Patienter, som er overvægtige eller adipøse, kan have behov for doser i den øvre ende af intervallet (se pkt. 5.2). Efter den anden startdosis kan månedlige vedligeholdelsesdoser administreres i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus.

Vedligeholdelsesdosen kan justeres en gang om måneden. Når der foretages dosisjusteringer, skal der tages hensyn til Xeplions forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet (se pkt. 5.2), da den fulde virkning af vedligeholdelsesdoser muligvis ikke er tydelig i adskillige måneder.

*Skift fra oralt paliperidon i depotform eller oralt risperidon til Xeplion*
Xeplion skal startes som beskrevet i begyndelsen af pkt. 4.2 ovenfor. Under den månedlige vedligeholdelsesbehandling med Xeplion kan patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige doser af paliperidon depottabletter, opnå en tilsvarende steady-state-eksponering for paliperidon med injektion. Vedligeholdelsesdoser af Xeplion, der er nødvendige for at opnå en tilsvarende steady-state-eksponering, er som følger:

| Doser af paliperidon depottabletter og Xeplion, der er nødvendige for at opnå en tilsvarende paliperidon-eksponering ved steady-state under vedligeholdelsesbehandling | |
|---|---|
| **Tidligere dosis af paliperidon depottablet** | **Xeplion-injektion** |
| 3 mg dagligt | 25-50 mg månedligt |
| 6 mg dagligt | 75 mg månedligt |
| 9 mg dagligt | 100 mg månedligt |
| 12 mg dagligt | 150 mg månedligt |

Tidligere behandling med oralt paliperidon eller risperidon kan seponeres på starttidspunktet for behandling med Xeplion. Visse patienter kan have fordel af gradvis seponering. Visse patienter, der skifter fra højere doser af oralt paliperidon (f.eks. 9-12 mg dagligt) til injektioner med Xeplion i musculus gluteus maximus, kan have lavere plasmaeksponering i de første 6 måneder efter skiftet. Derfor kan det som alternativ overvejes at give injektioner i musculus deltoideus i de første 6 måneder.

*Skift fra risperidon som langtidsvirkende injektion til Xeplion*
Når patienter skiftes over fra risperidon som langtidsvirkende injektion, startes Xeplion-behandling i stedet for den næste planlagte injektion. Der skal herefter fortsættes med Xeplion med månedlige intervaller. Regimet med en uges initialbehandling inklusive de intramuskulære injektioner (på henholdsvis dag 1 og dag 8) som beskrevet i pkt. 4.2 ovenfor er ikke nødvendigt. Patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige doser risperidon som langtidsvirkende injektion, kan opnå en tilsvarende steady-state-eksponering for paliperidon under vedligeholdelsesbehandling med månedlige doser af Xeplion i henhold til følgende:

| Doser af risperidon som langtidsvirkende injektion og Xeplion, der er nødvendige for at opnå en tilsvarende paliperidon-eksponering ved steady-state | |
|---|---|
| **Tidligere dosis af risperidon som langtidsvirkende injektion** | **Xeplion-injektion** |
| 25 mg hver 2. uge | 50 mg månedligt |
| 37,5 mg hver 2. uge | 75 mg månedligt |
| 50 mg hver 2. uge | 100 mg månedligt |

Seponering af behandling med antipsykotika bør foretages i henhold til relevant ordinations-information. Hvis behandling med Xeplion seponeres, skal der tages hensyn til dets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet. Behovet for at fortsætte med eksisterende medicin mod ekstrapyramidale symptomer (EPS) skal regelmæssigt revurderes.

<u>Oversprungne doser</u>

*Sådan undgås manglende doser*
Det anbefales, at den anden startdosis af Xeplion gives én uge efter den første dosis. For at undgå, at en dosis springes over, kan patienten få den anden dosis 4 dage før eller efter, at der er gået en uge (dag 8). Tilsvarende anbefales det, at den tredje og efterfølgende injektioner efter startregimet gives månedligt. For at undgå, at en dosis springes over, kan patienten få injektionen op til 7 dage før eller efter tidspunktet for den månedlige injektion.

Hvis måldagen for den anden Xeplion-injektion (dag 8 ± 4 dage) forpasses, afhænger den anbefalede omstart af, hvor lang tid der er gået siden patientens første injektion.

*Manglende anden startdosis (< 4 uger efter første injektion)*
Hvis der er gået mindre end 4 uger siden den første injektion, skal patienten have den anden injektion på 100 mg i musculus deltoideus så hurtigt som muligt. Der skal administreres en tredje Xeplion-injektion på 75 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus 5 uger efter den første injektion

(uanset tidspunktet for den anden injektion). Herefter følges den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Manglende anden startdosis (4-7 uger efter første injektion)*
Hvis der er gået 4 til 7 uger siden den første injektion af Xeplion, skal behandlingen genoptages med to injektioner på 100 mg på følgende måde:
1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt
2. en yderligere injektion i musculus deltoideus én uge senere
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Manglende anden startdosis (> 7 uger efter første injektion)*
Hvis der er gået mere end 7 uger siden den første injektion af Xeplion, startes behandlingen som beskrevet for den indledende anbefalede start på Xeplion ovenfor.

*Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (1 måned til 6 uger)*
Efter start anbefales en månedlig injektionscyklus for Xeplion. Hvis der er gået mindre end 6 uger siden den sidste injektion, skal den tidligere stabiliserede dosis administereres så hurtigt som muligt, efterfulgt af injektioner med månedlige intervaller.

*Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 uger til 6 måneder)*
Hvis der er gået mere end 6 uger siden den sidste injektion af Xeplion, anbefales følgende:

*For patienter, der er stabiliseret med doser på 25 til 100 mg*
1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt med samme dosis, som patienten tidligere var stabiliseret på
2. yderligere en injektion i musculus deltoideus (samme dosis) én uge senere (dag 8)
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*For patienter, der er stabiliseret med 150 mg*
1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt ved en dosis på 100 mg
2. yderligere en injektion i musculus deltoideus én uge senere (dag 8) ved en dosis på 100 mg
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Oversprunget månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 måneder)*
Hvis der er gået mere end 6 måneder siden den sidste injektion af Xeplion, startes behandlingen som beskrevet for den indledende anbefalede start på Xeplion ovenfor.

<u>Særlige populationer</u>

*Ældre*
Sikkerhed og virkning hos ældre > 65 år er ikke klarlagt.

Generelt er den anbefalede dosering af Xeplion til ældre patienter med normal nyrefunktion den samme som til yngre voksne patienter med normal nyrefunktion. Da ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, kan dosisjustering dog være nødvendig (se *Nedsat nyrefunktion* nedenfor for anbefalinger vedr. dosering til patienter med nedsat nyrefunktion).

*Nedsat nyrefunktion*
Xeplion er ikke blevet systematisk undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min) anbefales det at starte

med en dosis Xeplion på 100 mg på behandlingsdag 1 og 75 mg én uge senere, begge administreret i musculus deltoideus. Den anbefalede månedlige vedligeholdelsesdosis er 50 mg med et interval fra 25 til 100 mg baseret på patienttolerabilitet og/eller virkning.

Xeplion bør ikke anvendes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*
På baggrund af erfaring med oral paliperidon er dosisjustering ikke påkrævet til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da paliperidon ikke er blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, anbefales det at udvise forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*
Xeplions sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Xeplion er udelukkende beregnet til intramuskulær anvendelse. Det må ikke administreres på nogen anden måde. Det skal injiceres langsomt, dybt ind i musculus deltoideus eller musculus gluteus maximus. Alle injektioner skal administreres af en læge eller anden sundhedsperson. Administrationen skal foregå som en enkelt injektion. Dosen må ikke fordeles på flere injektioner.

Dag 1- og dag 8-startdoserne skal begge administreres i musculus deltoideus mhp. hurtig opnåelse af terapeutiske koncentrationer (se pkt. 5.2). Efter den anden startdosis kan månedlige vedligeholdelsesdoser administreres i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus. Et skift fra musculus gluteus maximus til musculus deltoideus (eller omvendt) bør overvejes i tilfælde af smerter på injektionsstedet, hvis generne på injektionsstedet ikke er veltolereret (se pkt. 4.8). Det anbefales endvidere at veksle mellem venstre og højre side (se nedenfor).

For instruktioner om anvendelse og håndtering af Xeplion, se indlægssedlen (oplysninger tiltænkt læger og sundhedspersonale).

*Administration i musculus deltoideus*
Den anbefalede kanylestørrelse til start- og vedligeholdelsesadministration af Xeplion i musculus deltoideus afhænger af patientens vægt. Til patienter på ≥ 90 kg anbefales en 1½", 22G-kanyle (38,1 mm x 0,72 mm). Til patienter på < 90 kg anbefales en 1", 23G-kanyle (25,4 mm x 0,64 mm). Injektioner i musculus deltoideus bør veksle mellem de to skuldermuskler.

*Administration i musculus gluteus maximus*
Den anbefalede kanylestørrelse til vedligeholdelsesadministration af Xeplion i musculus gluteus maximus er en 1½", 22G kanyle (38,1 mm x 0,72 mm). Administrationen bør ske i den øvre laterale kvadrant af glutealområdet. Injektioner i musculus gluteus maximus bør veksle mellem de to ballemuskler.

## 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for risperidon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Brug til patienter, som er i en akut agiteret eller svært psykotisk tilstand

Xeplion bør ikke bruges til behandling af tilstande med akut agitation eller svær psykose ved behov for omgående symptomkontrol.

QT-interval

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af paliperidon til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller en familieanamnese med QT-forlængelse, og ved samtidig brug af andre lægemidler, der menes at forlænge QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS), som er kendetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjede niveauer af kreatinkinase, er rapporteret at forekomme med paliperidon. Andre kliniske tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på MNS, skal paliperidon seponeres.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Lægemidler med dopaminreceptorantagonistiske egenskaber er blevet sat i forbindelse med induktion af tardiv dyskinesi, som er kendetegnet ved rytmiske, ufrivillige bevægelser, hovedsagelig af tungen og/eller ansigtet. Hvis der fremkommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes at seponere al behandling med antipsykotika, herunder paliperidon.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der både får psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og paliperidon samtidigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer ved justering af et af eller begge lægemidler. Gradvis seponering af behandling med stimulanser anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er rapporteret tilfælde af leukopeni, neutropeni og agranulocytose med Xeplion. Agranulocytose er rapporteret meget sjældent (< 1/10 000 patienter) under postmarketingsovervågning. Patienter, som tidligere har haft et klinisk relevant lavt leukocyttal eller lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni, skal monitoreres i de første måneder af behandlingen, og ved første tegn på klinisk signifikante fald i leukocytter uden af andre årsagsfaktorer skal det overvejes seponere Xeplion. Patienter med klinisk signifikant neutropeni skal monitoreres nøje for feber og andre symptomer eller tegn på infektion og behandles øjeblikkeligt ved opståen af sådanne symptomer. Hos patienter med svær neutropeni (absolut neutrofiltal < 1 x $10^9$/l) skal Xeplion seponeres, og leukocyttallet skal følges indtil restitution.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde indberettet om anafylaktiske reaktioner hos patienter, som tidligere har kunnet tåle oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.1 og 4.8).

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal Xeplion seponeres, og der skal iværksættes generel klinisk relevant understøttende behandling samt monitorering af patienten, indtil tegn og symptomer ophører (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af præeksisterende diabetes, herunder diabetisk koma og ketoacidose, under behandling med paliperidon. Passende klinisk monitorering tilrådes i henhold til de anvendte retningslinjer for brug af antipsykotika. Patienter, som behandles med Xeplion, skal monitoreres for symptomer på hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed), og patienter med diabetes mellitus skal monitoreres regelmæssigt for dårligere glucosekontrol.

Vægtøgning

Der er rapporteret om signifikant vægtøgning ved brug af Xeplion. Patienterne skal vejes regelmæssigt.

Anvendelse til patienter med prolaktin-afhængige tumorer

Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Selvom kliniske og epidemiologiske forsøg indtil videre ikke har vist nogen klar sammenhæng med administration af antipsykotika, anbefales det at udvise forsigtighed hos patienter med en relevant medicinsk anamnese. Paliperidon skal anvendes med forsigtighed til patienter med en præeksisterende tumor, som kan være prolaktin-afhængig.

Ortostatisk hypotension

På grund af paliperidons alfablokerende aktivitet kan det hos nogle patienter inducere ortostatisk hypotension.
Poolede data fra de tre placebokontrollerede, 6-ugers forsøg med fast dosis af orale paliperidon depottabletter (3, 6, 9 og 12 mg) viser, at der blev rapporteret ortostatisk hypotension hos 2,5 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med oral paliperidon, sammenlignet med 0,8 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med placebo. Xeplion skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt eller iskæmi, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, der prædisponerer patienten for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

Krampeanfald

Xeplion bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere tilfælde af krampeanfald eller andre tilstande i anamnesen, som potentielt kan sænke krampetærkslen.

Nedsat nyrefunktion

Plasmakoncentrationerne af paliperidon er forhøjede hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosisjustering anbefales derfor til patienter med let nedsat nyrefunktion. Xeplion anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Det anbefales, at der udvises forsigtighed, hvis paliperidon anvendes til sådanne patienter.

Ældre patienter med demens

Xeplion er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Xeplion bør anvendes med forsigtighed til ældre patienter med demens og risikofaktorer for apopleksi.

De nedenfor anførte erfaringer med risperidon er også relevante for paliperidon.

*Overordnet mortalitet*
Ældre patienter med demens, som blev behandlet med andre atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol, olanzapin and quetiapin, havde i en metaanalyse af 17 kontrollerede kliniske forsøg en øget mortalitetsrisiko sammenlignet med placebo. Mortaliteten var blandt dem, der blev behandlet med risperidon, og mortaliteten var 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

*Cerebrovaskulære bivirkninger*
I randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg med den demente population med visse atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol og olanzapin, observeredes en ca. 3 gange så høj risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen bag denne øgede risiko er ukendt.

Parkinsons sygdom og Lewy body-demens

Læger bør nøje afveje risici og fordele ved ordination af Xeplion til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy body-demens (DLB), da begge grupper kan have en øget risiko for udvikling af malignt neuroleptikasyndrom samt have en øget følsomhed over for antipsykotika. Denne øgede følsomhed kan manifestere sig ved konfusion, bevidsthedssvækkelse, postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Det er rapporteret, at antipsykotiske lægemidler (herunder risperidon) med alfa-adrenergt blokerende virkninger inducerer priapisme. Ved overvågning efter markedsføring er der endvidere rapporteret om priapisme ved oral paliperidon, som er den aktive metabolit af risperidon. Patienter skal rådes til at søge akut lægehjælp, hvis priapismen ikke har fortaget sig i løbet af 4 timer.

Regulering af legemstemperaturen

Antipsykotika er sat i forbindelse med forstyrrelser i kroppens evne til at sænke sin kernetemperatur. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Xeplion til patienter, som forventes at opleve forhold, der kan bidrage til en forhøjelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. kraftig motion, eksponering for ekstrem varme, samtidig behandling med lægemidler med antikolinerg aktivitet, eller udsættelse for dehydrering.

Venøs tromboemboli

Der er rapporteret om tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) ved behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter, der behandles med antipsykotika, ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, bør samtlige mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandlingen med Xeplion, og forebyggende foranstaltninger sættes i værk.

Antiemetisk virkning

I prækliniske forsøg med paliperidon observeredes en antiemetisk virkning. Denne virkning kan, hvis den forekommer hos mennesker, skjule tegn og symptomer på overdosering med visse lægemidler eller på tilstande såsom intestinal obstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Administration

Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet injektion af Xeplion i et blodkar.

Intraoperativt floppy iris syndrom

Intraoperativt floppy iris syndrom (IFIS) er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt, såsom Xeplion (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuel eller tidligere brug af lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa-1-blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Xeplion sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, f.eks. klasse IA-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse andre antipsykotika og visse midler mod malaria (f.eks. mefloquin). Denne liste er vejledende og ikke udtømmende.

Xeplions potentiale for påvirkning af andre lægemidler

Paliperidon forventes ikke at forårsage klinisk vigtige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af cytochrom P-450-isozymer.

På grund af paliperidons virkninger på det primære centralnervesystem (CNS) (se pkt. 4.8) bør Xeplion anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. eller alkohol.

Paliperidon kan modvirke virkningen af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis en sådan kombination vurderes nødvendig, særligt ved Parkinsons sygdom i slutstadiet, bør der gives den laveste effektive dosis af hvert lægemiddel.

På grund af Xeplions potentiale for at inducere ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4) kan der muligvis observeres en additiv virkning ved administration af Xeplion sammen med andre terapeutiske stoffer, der har dette potentiale, f.eks. andre antipsykotika, tricykliske stoffer.

Der bør udvises forsigtighed, hvis paliperidon kombineres med andre lægemidler, der sænker krampetærsklen (dvs. phenothiaziner eller butyrophenoner, tricykliske stoffer eller SSRI, tramadol, mefloquin osv.).

Administration of orale paliperidon depottabletter ved steady-state (12 mg en gang dagligt) sammen med divalproexnatrium-depottabletter (500 mg til 2 000 mg en gang dagligt) havde ingen indvirkning på steady state-farmakokinetikken for valproat.

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser mellem Xeplion og lithium. Forekomsten af en farmakokinetisk interaktion er dog ikke sandsynlig.

Andre lægemidlers potentiale for påvirkning af Xeplion

*In vitro*-forsøg indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt inddraget i paliperidonmetabolismen, men det er ikke påvist *in vitro* eller *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Administration af oral paliperidon samtidig med paroxetin, en potent CYP2D6-inhibitor, viste ingen klinisk signifikant virkning på paliperidons farmakokinetik.

Administration af orale paliperidon depottabletter en gang dagligt sammen med 200 mg carbamazepin to gange dagligt forårsagede et fald på ca. 37 % i de gennemsnitlige steady state-$C_{max}$ og AUC for paliperidon. Dette fald er i væsentlig grad forårsaget af en 35 % stigning i renal clearance af paliperidon, som sandsynligvis skyldes induktion af renalt P-gp ved hjælp af carbamazepin. Et mindre fald i mængden af aktivt stof, der udskilles uændret i urinen, tyder på, at at samtidig administration af carbamazepin kun havde en begrænset virkning på CYP-metabolismen eller biotilgængeligheden af paliperidon. Større fald i plasmakoncentrationerne af paliperidon kunne forekomme ved højere doser af carbamazepin. Ved start på behandling med carbamazepin bør dosen af Xeplion revurderes og om nødvendigt øges. Omvendt bør dosen af Xeplion ved seponering af carbamazepin revurderes og om nødvendigt reduceres.

Administration af en enkelt dosis af en oral 12 mg paliperidon depottablet sammen med divalproexnatrium-depottabletter (to 500 mg tabletter en gang dagligt) resulterede i en stigning på ca. 50 % i $C_{max}$ og AUC for paliperidon, hvilket sandsynligvis skyldes øget oral absorption. Da der ikke

blev observeret nogen effekt på den systemiske clearance, er det ikke forventeligt, at der er klinisk signifikant interaktion mellem divalproexnatrium-depottabletter og intramuskulær injektion af Xeplion. Denne interaktion er ikke undersøgt med Xeplion.

Samtidig brug af Xeplion og risperidon eller oralt paliperidon

Da paliperidon er den vigtigste aktive metabolit af risperidon, skal der udvises forsigtighed, hvis Xeplion administreres sammen med risperidon eller med oralt paliperidon i længere perioder. Der findes kun begrænsede sikkerhedsdata om samtidig brug af Xeplion og andre antipsykotika.

Samtidig brug af Xeplion og psykostimulanser

Kombineret brug af psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og paliperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer efter ændring af den ene eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af paliperidon til gravide kvinder. Intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat og oralt administreret paliperidon var ikke teratogene i dyreforsøg, men der sås andre typer af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Nyfødte, der har været udsat for paliperidon under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje. Xeplion bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Paliperidon udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af det ammede barn er sandsynlig, hvis terapeutiske doser administreres til ammende kvinder. Xeplion må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

I de prækliniske forsøg blev der ikke set relevante virkninger.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Paliperidon påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det skyldes de potentielle bivirkninger på nervesystemet og synet, såsom sedation, døsighed, synkope og sløret syn (se pkt. 4.8). Patienterne skal derfor rådes til ikke at køre og betjene maskiner, før det vides, hvordan de reagerer på Xeplion.

## 4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske studier var søvnløshed, hovedpine, angst, infektion i de øvre luftveje, reaktioner på injektionsstedet, parkinsonisme, vægtstigning, akatisi, agitation, sedation/døsighed, kvalme, obstipation, svimmelhed, muskuloskeletale smerter, takykardi, tremor, mavesmerter, opkastning, diarré, træthed og dystoni. Tilsyneladende dosisrelaterede bivirkninger var akatisi og sedation/døsighed.

Bivirkninger opsat i tabelform

De følgende er alle bivirkninger, der er blevet rapporteret med paliperidon efter frekvenskategori estimeret på baggrund af kliniske studier med paliperidonpalmitat. Følgende termer og hyppigheder anvendes: *meget almindelig* (≥ 1/10); *almindelig* (≥ 1/100 til < 1/10); *ikke almindelig* (≥ 1/1 000 til < 1/100); *sjælden* (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); *meget sjælden* (< 1/10 000); og *ikke kendt* (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Hyppighed** | | | | |
| | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt[a]** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, influenza | pneumoni, bronkitis, luftvejsinfektion, sinusitis, cystitis, infektion i øret, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis, subkutan absces | øjeninfektion, acarodermatitis | |
| **Blod og lymfesystem** | | | fald i leukocyttal, anæmi | neutropeni, trombocytopeni, stigning i eosinofiltal | agranulocytose |
| **Immunsystemet** | | | overfølsomhed | | anafylaktisk reaktion |
| **Det endokrine system** | | hyperprolaktinæmi[b] | | unormal sekretion af antidiuretisk hormon, glucose i urinen | |
| **Metabolisme og ernæring** | | hyperglykæmi, vægtstigning, vægttab, nedsat appetit | diabetes mellitus[d], hyperinsulinæmi, øget appetit, anoreksi, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesterol i blodet | diabetisk ketoacidose, hypoglykæmi, polydipsi | hyperhydrering |
| **Psykiske forstyrrelser** | søvnløshed[e] | agitation, depression, angst | søvnforstyrrelse, mani, nedsat libido, nervøsitet, mareridt | katatoni, forvirringstilstand, somnambulisme, affektaffladning, anorgasme | søvnrelateret spiseforestyrrelse |
| **Nervesystemet** | | parkinsonisme[c], akatisi[c], sedation/døsighed, dystoni[c], svimmelhed, dyskinesi[c], tremor, hovedpine | tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypoæstesi, paræstesi | malignt neuroleptika-syndrom, cerebral iskæmi, manglende respons på stimuli, tab af bevidsthed, nedsat bevidsthedsniveau, krampeanfald[e], balanceforstyrrelse, unormal koordination, hovedtitubation | diabetisk koma |
| **Øjne** | | | sløret syn, konjunktivitis, tørre øjne | glaukom, forstyrrelse i øjenbevægelser, øjenrullen, fotofobi, tåreflåd, okulær hyperæmi | floppy iris-syndrom (intraoperativt) |
| **Øre og labyrint** | | | vertigo, tinnitus, øresmerter | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Hjerte** | | takykardi | atrioventrikulært blok, ledningsforstyrrelse, QT-forlængelse på elektrokardiogram, postural ortostatisk takykardi-syndrom, bradykardi, unormalt ekg, palpitationer | atrieflimren, sinusarytmi | |
| **Vaskulære sygdomme** | | hypertension | hypotension, ortostatisk hypotension | lungeemboli, venetrombose, blussen | iskæmi |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | hoste, nasal tilstoppelse | dyspnø, faryngolaryngeale smerter, epistaxis | søvnapnøsyndrom, pulmonal kongestion, tilstopning af luftvejene, rallen, hvæsen | hyperventilation, aspirations-pneumoni, dysfoni |
| **Mave-tarm-kanalen** | | abdominalsmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, dyspepsi, tandpine | abdominalgener, gastroenteritis, dysfagi, mundtørhed, flatulens | pancreatitis, tarmobstruktion, opsvulmet tunge, fækalinkontinens, fækalom, cheilitis | ileus |
| **Lever og galdeveje** | | forhøjede aminotransferaser | forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjede leverenzymer | | gulsot |
| **Hud og subkutane væv** | | | urticaria, pruritus, udslæt, alopeci, eksem, tør hud, erytem, acne | lægemiddel-udslæt, hyperkeratose, seborisk dermatitis, skæl | Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, misfarvning af huden |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | muskuloskeletale smerter, rygsmerter, artralgi | forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, muskeltrækninger, ledstivhed, muskelsvaghed | rabdomyolyse, hævelse af leddene | unormal kropsholdning |
| **Nyrer og urinveje** | | | urininkontinens, pollakisuri, dysuri | urinretention | |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** | | | | | abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| **Det reproduktive system og mammae** | | amenoré | erektil dysfunktion, ejakulations-forstyrrelse, menstruations-forstyrrelse[e], gynækomasti, galaktoré, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne | priapisme, ubehag i brysterne, brystspænding, brystforstørrelse, vaginalt udflåd | |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | pyrexi, asteni, træthed, reaktion på injektionsstedet | ansigtsødem, ødem[e], forhøjet kropstemperatur, unormal gang, brystsmerter, ubehag i brystet, utilpashed, induration | hypotermi, kulderystelser, tørst, abstinenssyndrom, absces på injektionsstedet, cellulitis på injektionsstedet, cyste på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet | nedsat kropstemperatur, nekrose på injektionsstedet, sår på injektionsstedet |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** | | | fald | | |

[a] Hyppigheden af bivirkninger er angivet som 'ikke kendt', da de ikke blev observeret under kliniske studier af paliperidonpalmitat. De blev enten afledt fra spontane indberetninger efter markedsføring, hvor hyppigheden ikke kan fastlægges, eller også blev de afledt fra data fra kliniske studier og/eller indberetninger efter markedsføringen for risperidon (alle formuleringer) eller oralt paliperidon.

[b] Se 'Hyperprolaktinæmi' nedenfor.

[c] Se 'Ekstrapyramidale bivirkninger' nedenfor.

[d] I placebokontrollerede studier blev diabetes mellitus rapporteret hos 0,32 % af de forsøgspersoner, som fik Xeplion, sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Den samlede incidens fra alle kliniske studier var 0,65 % af alle forsøgspersoner, som fik Xeplion.

[e] **Søvnløshed omfatter:** problemer med at falde i søvn og søvnløshed midt i søvnperioden. **Krampeanfald består af:** grand mal kramper. **Ødem omfatter:** generaliseret ødem, perifert ødem, fingertryksødem. **Menstruationsforstyrrelse omfatter:** forsinket menstruation, uregelmæssig menstruation, oligomenorré.

Bivirkninger observeret med lægemidler indeholdende risperidon

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon. Derfor er bivirkningsprofilen for disse stoffer (herunder både den orale og injicerbare formulering) relevant for hinanden.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Anafylaktisk reaktion*
Der er i sjældne tilfælde efter markedsføring rapporteret om anafylaktisk reaktion efter injektion af Xeplion hos patienter, der tidligere har tålt oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

*Reaktioner på injektionsstedet*
Den hyppigst rapporterede bivirkning relateret til injektionsstedet var smerter. Størstedelen af disse reaktioner var rapporteret som milde til moderate i sværhedsgrad. Personevalueringer af smerter på injektionsstedet baseret på en visuel analog skala havde en tendens til at falde i frekvens og intensitet over tid i alle fase 2- og 3-forsøg med Xeplion. Injektioner i musculus deltoideus blev opfattet som lidt mere smertefulde end tilsvarende injektioner i musculus gluteus maximus. Andre reaktioner på injektionsstedet var overvejende milde i intensitet og omfattede induration (almindelig), pruritus (ikke almindelig) og knuder (sjælden).

*Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)*
EPS omfattede en puljet analyse af følgende termer: Parkinsonisme (inkluderer øget spytsekretion, stivhed i skeletmuskulatur, parkinsonisme, savlen, tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, stramme muskler, akinesi, nakkestivhed, muskelstivhed, gangforstyrrelser som ved Parkinsons sygdom, abnorm glabellarefleks og hviletremor som ved Parkinsons sygdom), akatisi (omfatter akatisi, rastløshed, hyperkinesi og restless legs-syndrom), dyskinesi (omfatter dyskinesi, muskeltrækninger, choreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (omfatter dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyration, tungeparese, ansigtsspasme, laryngospasme, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasme, pleurototonus, tungespasme og trismus) og tremor. Det skal bemærkes, at der er medtaget et bredere spektrum af symptomer, som ikke nødvendigvis er af ekstrapyramidal oprindelse.

*Vægtstigning*
I det 13-ugers forsøg, der omfattede en startdosis på 150 mg, var der en dosisrelateret tendens med hensyn til andelen af forsøgspersoner med en abnorm vægtstigning ≥ 7 %, med en 5 % incidensrate i placebogruppen sammenlignet med rater på 6 %, 8 % og 13 % i Xeplion-grupperne, der fik henholdsvis 25 mg, 100 mg og 150 mg.

I løbet af den 33 uger lange åbne transitions-/vedligeholdelsesperiode af forsøget med langtidsforebyggelse af tilbagefald opfyldte 12 % af de Xeplion-behandlede forsøgspersoner dette kriterium (vægtstigning på ≥ 7 % fra den dobbeltblinde fase til endepunktet). Den gennemsnitlige (SD) vægtændring fra åben baseline var +0,7 (4,79) kg.

*Hyperprolaktinæmi*
I kliniske forsøg blev der observeret medianstigninger i serumprolaktin hos forsøgspersoner af begge køn, som fik Xeplion. Bivirkninger, som kan være tegn på forhøjede niveauer af prolaktin (f.eks. amenoré, galaktoré, menstruationsforstyrrelser, gynækomasti), rapporteredes sammenlagt hos < 1 % af forsøgspersonerne.

Klasseeffekter

QT-forlængelse, ventrikulære arytmier (ventrikelflimmer, ventrikulær takykardi), pludselig uforklarlig død, hjertestop og Torsade de pointes kan forekomme med antipsykotika.

Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venetrombose, er rapporteret med antipsykotiske lægemidler (hyppigheden ikke kendt).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### 4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt svarer de forventede tegn og symptomer til en forstærkning af de kendte farmakologiske virkninger af paliperidon, dvs. døsighed og sedation, takykardi og hypotension, QT-forlængelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikelflimmer er rapporteret hos en patient på baggrund af overdosering med oral paliperidon. I tilfælde af akut overdosering skal muligheden for, at patienten har indtaget flere stoffer, tages i betragtning.

Håndtering

Der skal tages hensyn til lægemidlets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet og den lange eliminationshalveringstid for paliperidon, når behandlingsbehov og restitution skal vurderes. Der findes ingen specifik modgift mod paliperidon. Generel understøttende foranstaltninger bør iværksættes. Der skal etableres og opretholdes frie luftveje og sørges for tilstrækkelig iltning og ventilation.

Kardiovaskulær monitorering bør straks iværksættes og bør omfatte kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering for mulige arytmier. Hypotension og kredsløbskollaps skal behandles med relevante midler såsom intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer skal der indgives antikolinergika. Tæt medicinsk observation og monitorering skal fortsætte, indtil patienten er kommet sig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Xeplion indeholder en racemisk blanding af (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon er et lægemiddel, der selektivt blokerer monoamineffekter, og hvis farmakologiske egenskaber er forskellige fra typiske antipsykotika. Paliperidon binder kraftigt til serotonerge 5-HT2-

og dopaminerge D2-receptorer. Paliperidon blokerer også alfa-1-adrenerge receptorer og i lidt mindre grad H1-histaminerge og alfa-2-adrenerge receptorer. Den farmakologiske aktivitet af (+)- og (-)-paliperidon-enantiomererne er kvalitativt og kvantitativt ens.

Paliperidon binder ikke til kolinerge receptorer. Selvom paliperidon er en kraftig D2-antagonist, som menes at lindre de positive symptomer på skizofreni, forårsager det mindre katalepsi og nedsætter de motoriske funktioner mindre end typiske antipsykotika. Dominerende central serotoninantagonisme kan reducere paliperidons tendens til at forårsage ekstrapyramidale bivirkninger.

Klinisk virkning

*Akut behandling af skizofreni*
Virkningen af Xeplion til akut behandling af skizofreni blev klarlagt i fire kortvarige (et 9-ugers og tre 13-ugers) dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede forsøg med fast dosis med akut recidiverede voksne indlagte patienter, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. De faste doser af Xeplion i disse forsøg blev givet på dag 1, 8 og 36 i 9 ugers-forsøget og endvidere på dag 64 i 13 ugers-forsøget. Intet yderligere oralt antipsykotisk supplement var nødvendigt under den akutte behandling af skizofreni med Xeplion. Det primære effektmål var defineret som et fald i den samlede PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale), der er vist i tabellen nedenfor. PANSS er en valideret flerpunkts-liste, der består af fem faktorer til vurdering af positive symptomer, negative symptomer, disorganiserede tanker, ukontrolleret fjendtlighed/ophidselse og angst/depression. Hvor godt patienten fungerede, blev vurderet ved hjælp af PSP-skalaen (Personal and Social Performance). PSP er en valideret klinisk gradinddelt skala, som måler, hvordan patienten fungerer personligt og socialt inden for fire domæner: socialt nyttige aktiviteter (arbejde og studie), personlige og sociale relationer, egenomsorg og forstyrrende og aggressive adfærdsmønstre.

I et 13 ugers-forsøg (n = 636), der sammenlignede tre faste doser af Xeplion (indledende injektion på 150 mg i musculus deltoideus, efterfulgt af 3 gluteal- eller deltadoser på enten 25 mg/4 uger, 100 mg/4 uger eller 150 mg/4 uger) med placebo, var alle tre doser af Xeplion bedre end placebo til at forbedre den samlede PANSS-score. I dette forsøg viste både behandlingsgrupperne 100 mg/4 uger og 150 mg/4 uger, men ikke 25 mg/4 uger, statistisk overlegenhed i forhold til placebo for PSP-scoren. Disse resultater understøtter en virkning i løbet af hele behandlingens varighed og en forbedring i PANSS og blev observeret så tidligt som dag 4 og med en signifikant adskillelse fra placebo for gruppen der fik 25 mg samt gruppen der fik 150 mg Xeplion, på dag 8.

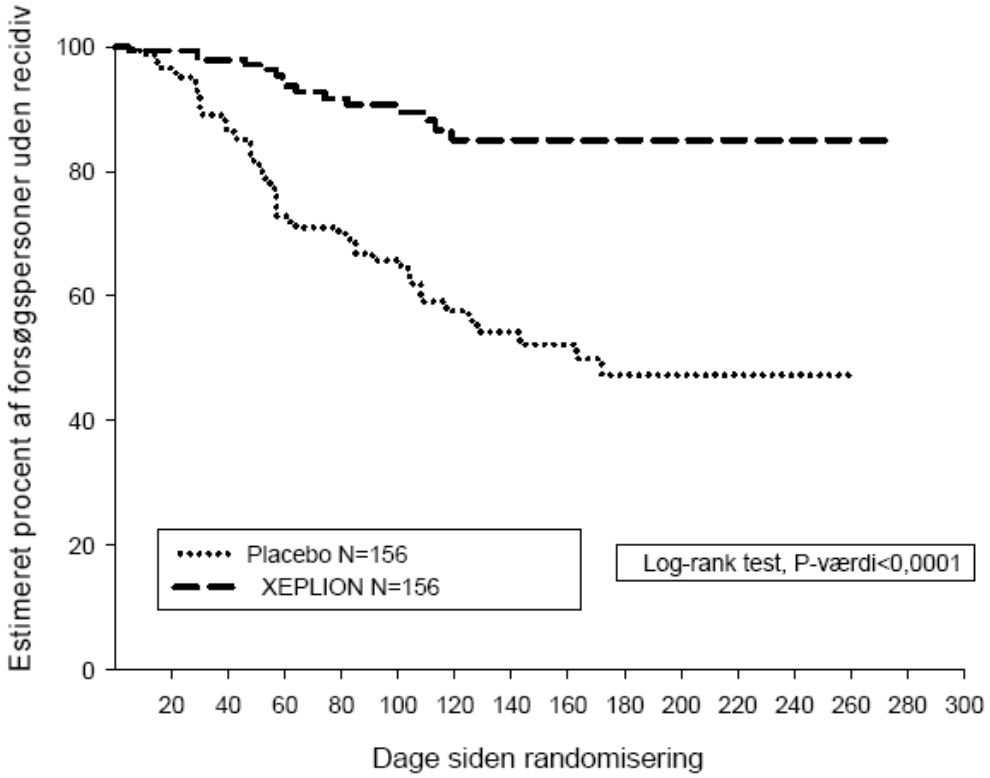
Resultaterne af de andre forsøg viste signifikant fordel for Xeplion, bortset fra 50 mg-dosen i et enkelt forsøg (se tabellen nedenfor).

| Samlet PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale) for skizofreni - ændring fra baseline til endepunkt - LOCF for forsøgene R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: Analysesæt for primær effekt | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg |
| **R092670-PSY-3007*** | n = 160 | n = 155 | | n = 161 | n = 160 |
| Gennemsnitlig baseline (SD) | 86,8 (10,31) | 86,9 (11,99) | | 86,2 (10,77) | 88,4 (11,70) |
| Gennemsnitlig ændring (SD) | -2,9 (19,26) | -8,0 (19,90) | -- | -11,6 (17,63) | -13,2 (18,48) |
| P-værdi (vs. placebo) | -- | 0,034 | | < 0,001 | < 0,001 |
| **R092670-PSY-3003** | n = 132 | | n = 93 | n = 94 | n = 30 |
| Gennemsnitlig baseline (SD) | 92,4 (12,55) | | 89,9 (10,78) | 90,1 (11,66) | 92,2 (11,72) |
| Gennemsnitlig ændring (SD) | -4,1 (21,01) | -- | -7,9 (18,71) | -11,0 (19,06) | -5,5 (19,78) |
| P-værdi (vs. placebo) | -- | | 0,193 | 0,019 | -- |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **R092670-PSY-3004**<br>Gennemsnitlig baseline (SD)<br>Gennemsnitlig ændring (SD)<br>P-værdi (vs. placebo) | n = 125<br>90,7 (12,22)<br>-7,0 (20,07)<br>-- | n = 129<br>90,7 (12,25)<br>-13,6 (21,45)<br>0,015 | n = 128<br>91,2 (12,02)<br>-13,2 (20,14)<br>0,017 | n = 131<br>90,8 (11,70)<br>-16,1 (20,36)<br>< 0,001 | -- |
| **R092670-SCH-201**<br>Gennemsnitlig baseline (SD)<br>Gennemsnitlig ændring (SD)<br>P-værdi (vs. placebo) | n = 66<br>87,8 (13,90)<br>6,2 (18,25)<br>-- | -- | n = 63<br>88,0 (12,39)<br>-5,2 (21,52)<br>0,001 | n = 68<br>85,2 (11,09)<br>-7,8 (19,40)<br>< 0,0001 | -- |

* I forsøg R092670-PSY-3007 blev der givet en startdosis på 150 mg til alle forsøgspersoner i Xeplion-behandlingsgrupperne på dag 1, efterfulgt af den tildelte dosis derefter.
Bemærk: En negativ ændring i scoren indikerer forbedring.

*Opretholdelse af symptomkontrol og udsættelse af recidiv af skizofreni*
Effekten af Xeplion til opretholdelse af symptomkontrol og forsinkelse af recidiv af skizofreni blev klarlagt i et længerevarende dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg med fleksible doser, der omfattede 849 ikke-ældre, voksne forsøgspersoner, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. Dette forsøg omfattede en 33-ugers, åben akut behandlings- og stabiliseringsfase, en randomiseret, dobbeltblind placebokontrolleret fase til observation for recidiv og en 52-ugers åben forlængelsesperiode. I dette forsøg var doserne af Xeplion 25, 50, 75 og 100 mg, som blev administreret månedligt. 75 mg-dosen var kun tilladt i den 52-ugers åbne forlængelse. Forsøgspersonerne fik indledningsvist fleksible doser (25-100 mg) af Xeplion i en 9-ugers overgangsperiode, efterfulgt af en 24-ugers vedligeholdelsesperiode, hvor det blev krævet, at forsøgspersonerne havde en PANSS-score på ≤ 75. Dosisjusteringer var kun tilladt i de første 12 uger af vedligeholdelsesperioden. Ialt 410 stabiliserede patienter blev randomiseret til enten Xeplion (median varighed 171 dage [interval 1 dag til 407 dage]) eller til placebo (median varighed 105 dage [interval 8 dage til 441 dage]), indtil de oplevede et recidiv af skizofrenisymptomer i den dobbeltblinde fase af variabel længde. Forsøget blev standset tidligt på grund af effekten, da der observeredes signifikant længere tid til recidiv ($p < 0,0001$, Figur 1) hos patienter behandlet med Xeplion sammenlignet med placebo (risikoratio = 4,32, 95 %, CI: 2,4-7,7).




**Figur 1:** Kaplan-Meier-afbildning af tid til recidiv – interimanalyse (Intent-to-Treat-interimanalysesæt)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xeplion i alle undergrupper af den pædiatriske population ved skizofreni (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Paliperidonpalmitat er palmitatester-prodrug af paliperidon. På grund af paliperidonpalmitats ekstremt lave vandopløselighed opløses det langsomt efter intramuskulær injektion, før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes til det systemiske kredsløb. Efter en enkelt intramuskulær dosis stiger plasmakoncentrationerne af paliperidon gradvist, til de når de maksimale plasmakoncentrationer ved en median-$T_{max}$ på 13 dage. Frigivelsen af det aktive stof starter så tidligt som dag 1 og varer i mindst 4 måneder.

Efter intramuskulær injektion af enkeltdoser (25-150 mg) i musculus deltoideus var $C_{max}$ gennemsnitligt 28 % højere sammenlignet med injektion i musculus gluteus maximus. De to indledende intramuskulære injektioner i musculus deltoideus af 150 mg på dag 1 og 100 mg på dag 8 medvirker til hurtig opnåelse af terapeutiske koncentrationer. Frigivelsesprofilen og dosisregimet for Xeplion resulterer i opretholdelse af terapeutiske koncentrationer. Den totale eksponering for paliperidon efter Xeplion-administration var dosis-proportional over et 25-150 mg dosisinterval og mindre end dosis-proportional for $C_{max}$ for doser over 50 mg. Det gennemsnitlige steady-state trough/peak-ratio for en Xeplion-dosis på 100 mg var 1,8 efter administration i ballen og 2,2 efter administration i skulderen. Den mediane tilsyneladende halveringstid for paliperidon efter Xeplion-administration over dosisintervallet 25-150 mg lå i intervallet 25-49 dage.

Efter administration af Xeplion er den absolutte biotilgængelighed af paliperidonpalmitat 100 %.

Efter administration af paliperidonpalmitat omdannes paliperidons (+)- og (-)-enantiomerer indbyrdes således, at der opnås et AUC (+) til (-)-forhold på ca. 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindingen af racemisk paliperidon er 74 %.

Biotransformation og elimination

Én uge efter administration af en enkelt oral dosis af 1 mg $^{14}C$-paliperidon med øjeblikkelig frigivelse udskiltes 59 % af dosen uændret i urinen, hvilket indikerer, at paliperidon ikke gennemgår omfattende metabolisering i leveren. Ca. 80 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urin og 11 % i fæces. Fire metaboliske metoder er blevet identificeret *in vivo*, hvoraf ingen tegnede sig for mere end 6,5 % af dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering og benzisoxazol-spaltning. Selvom *in vitro*-forsøg tydede på, at CYP2D6 and CYP3A4 spiller en rolle i metabolismen af paliperidon, er det ikke dokumenteret *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tydelig forskel i den tilsyneladende clearance af paliperidon efter administration af oral paliperidon hos personer med kraftig metabolisering og personer med dårlig metabolisering af CYP2D6-substrater. *In vitro*-forsøg i humane levermikrosomer viste, at paliperidon ikke i væsentlig grad hæmmer metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af cytochrom P450-isozymer, herunder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

*In vitro*-forsøg har vist, at paliperidon er substrat for P-gp og en svag P-gp-hæmmer ved høje koncentrationer. Der foreligger ingen *in vivo*-data, og den kliniske relevans er ukendt.

Langtidsvirkende paliperidonpalmitat-injektion versus oral depot-paliperidon

Xeplion er udformet således, at det tilfører paliperidon over en periode på en måned, mens oral depot-paliperidon administreres på daglig basis. Startregimet for Xeplion (150 mg/100 mg i musculus deltoideus på dag 1/dag 8) blev udformet mhp. hurtig opnåelse af steady state-paliperidonkoncentrationer ved start på behandlingen uden brug af oralt supplement.

Generelt set lå de samlede startplasmaniveauer med Xeplion inden for eksponeringsintervallet observeret med 6-12 mg oral depot-paliperidon. Anvendelsen af Xeplion-startregimet åbnede mulighed for, at patienterne kunne forblive i dette eksponeringvindue på 6-12 mg oral depot-paliperidon selv på dage med bundniveau før næste dosis (dag 8 og dag 36). På grund af forskellen i de mediane farmakokinetikprofiler mellem de to lægemidler skal man være forsigtig med at foretage en direkte sammenligning af deres farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat leverfunktion

Paliperidon gennemgår ikke en omfattende metabolisering i leveren. Selvom Xeplion ikke er blevet undersøgt på patienter med nedsat leverfunktion, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. I et forsøg med oral paliperidon til forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) svarede plasmakoncentrationerne af frit paliperidon til koncentrationerne hos raske personer. Paliperidon er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Udskillelsen af en enkelt oral dosis af en 3 mg paliperidon depottablet blev undersøgt hos forsøgspersoner med varierende grad af nyrefunktion. Elimination af paliperidon faldt med faldende estimeret kreatininclearance. Hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion var total clearance af paliperidon reduceret med 32 % i gennemsnit ved let (CrCl = 50 til < 80 ml/min), 64 % ved moderat (CrCl = 30 til < 50 ml/min) og 71 % ved svært (CrCl = 10 til < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion svarende til en gennemsnitlig stigning i eksponering ($AUC_{inf}$) på henholdsvis 1,5, 2,6 og 4,8 gange sammenlignet med raske personer. Baseret på et begrænset antal observationer med Xeplion hos

forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion og farmakokinetiksimuleringer anbefales en reduceret dosis (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tegn på aldersrelaterede forskelle i farmakokinetik.

BMI (kropsmasseindeks)/kropsvægt

Farmakokinetiske forsøg med paliperidonpalmitat har vist noget lavere (10-20 %) plasmakoncentrationer af paliperidon hos patienter, som er overvægtige eller adipøse, sammenlignet med patienter med normal vægt (se pkt. 4.2).

Race

Farmakokinetiske populationsanalyser af data fra forsøg med oral paliperidon viste ingen tegn på racerelaterede forskelle i paliperidons farmakokinetik efter Xeplion-administration.

Køn

Ingen klinisk signifikante forskelle blev observeret mellem mænd og kvinder.

Rygestatus

På baggrund af *in vitro*-forsøg med humane leverenzymer er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning skulle derfor ikke påvirke paliperidons farmakokinetik. Virkningen af rygning på paliperidons farmakokinetik blev ikke undersøgt med Xeplion. En farmakokinetisk populationsanalyse baseret på data med orale paliperidon depottabletter viste en lidt lavere eksponering for paliperidon hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. Det er usandsynligt, at forskellen har klinisk relevans.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsforsøg med gentagne doser af intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat (1-måneds formuleringen) og oralt administreret paliperidon til rotter og hunde viste overvejende farmakologiske virkninger såsom sedation og prolaktinmedierede virkninger på brystkirtler og genitalier. Hos dyr behandlet med paliperidonpalmitat observeredes en inflammatorisk reaktion på det intramuskulære injektionssted. Lejlighedsvist forekom abscesdannelse.

I reproduktionsforsøg med oral risperidon til rotter, som i kraftig grad omdannes til paliperidon i rotter og mennesker, observeredes bivirkninger på afkommets fødselsvægt og overlevelse. Der sås ingen embryotoksicitet eller misdannelser efter intramuskulær administration af paliperidonpalmitat til drægtige rotter i op til den højeste dosis (160 mg/kg/dag) svarende til 4,1 gange eksponeringsniveauet hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis på 150 mg. Andre dopamin-antagonister har ved administration til drægtige dyr medført bivirkninger på indlæring og motorisk udvikling hos afkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon var ikke genotoksiske. I karcinogenicitetsforsøg med oral risperidon til rotter og mus blev der observeret stigninger i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkirteladenomer (begge arter). Det karcinogene potentiale ved intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat blev vurderet hos rotter. Der sås en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenokarcinomer i hunrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hanrotter viste en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenomer og karcinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, hvilket er henholdsvis 1,2 og 2,2 gange eksponeringsniveauet ved den maksimale anbefalede humane dosis på 150 mg. Disse tumorer kan relateres til langvarig dopamin-D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Relevansen af disse tumorfund hos gnavere i relation til human risiko er ukendt.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 20
Polyethylenglycol 4 000
Citronsyremonohydrat
Vandfrit dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

100 mg
1 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg
1,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakningsstørrelser:
Pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 2 kanyler

Pakning til behandlingsstart:
Hver pakning indeholder 1 pakning med Xeplion 150 mg, og 1 pakning med Xeplion 100 mg.

### 6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/006

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. marts 2011
Dato for seneste fornyelse: 16. december 2015

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

# BILAG II

**A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

# A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAPÆSKE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 25 mg depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 25 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, vandfrit dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,25 ml
2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/001

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 25 mg

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xeplion 25 mg injektionsvæske
paliperidon
i.m.

## 2. ADMINISTRATIONSMETODE

## 3. UDLØBSDATO

EXP

## 4. BATCHNUMMER

Lot

## 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 mg

## 6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAPÆSKE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 50 mg depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 50 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, vandfrit dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml
2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/002

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 50 mg

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xeplion 50 mg injektionsvæske
paliperidon
i.m.

## 2. ADMINISTRATIONSMETODE

## 3. UDLØBSDATO

EXP

## 4. BATCHNUMMER

Lot

## 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg

## 6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAPÆSKE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 75 mg depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 75 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, vandfrit dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,75 ml
2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMTAFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/003

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 75 mg

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xeplion 75 mg injektionsvæske
paliperidon
i.m.

## 2. ADMINISTRATIONSMETODE

## 3. UDLØBSDATO

EXP

## 4. BATCHNUMMER

Lot

## 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

75 mg

## 6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAPÆSKE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 100 mg depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 100 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, vandfrit dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml
2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/004

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 100 mg

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xeplion 100 mg injektionsvæske
paliperidon
i.m.

## 2. ADMINISTRATIONSMETODE

## 3. UDLØBSDATO

EXP

## 4. BATCHNUMMER

Lot

## 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

## 6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAPÆSKE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 150 mg depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 150 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, vandfrit dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
1 fyldt injektionssprøjte med 1,5 ml
2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/005

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 150 mg

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xeplion 150 mg injektionsvæske
paliperidon
i.m.

## 2. ADMINISTRATIONSMETODE

## 3. UDLØBSDATO

EXP

## 4. BATCHNUMMER

Lot

## 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

150 mg

## 6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**
**PAKNING TIL BEHANDLINGSSTART**
**YDRE ETIKET (MED DANSKE KRAV TIL "BLÅ BOKS")**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 150 mg
Xeplion 100 mg
depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Xeplion 150 mg: Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 150 mg paliperidon.
Xeplion 100 mg: Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 100 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, vandfrit dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
Pakning til behandlingsstart
Hver pakning indeholder 2 fyldte sprøjter:
1 fyldt injektionssprøjte med 150 mg paliperidon i 1,5 ml og 2 kanyler
1 fyldt injektionssprøjte med 100 mg paliperidon i 1 ml og 2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/006

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 150 mg
xeplion 100 mg

## 17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAPÆSKE (150 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE, KOMPONENT I PAKNING TIL BEHANDLINGSSTART – UDEN DANSKE KRAV TIL "BLÅ BOKS")**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 150 mg depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 150 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, dinatriumhydrogenphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
Dag 1
1 fyldt injektionssprøjte med 1,5 ml
2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/006

## 13. BATCHNUMBER

Lot

## 14. GENERAL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 150 mg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAPÆSKE (100 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE, KOMPONENT I PAKNING TIL BEHANDLINGSSTART – UDEN DANSKE KRAV TIL "BLÅ BOKS")**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeplion 100 mg depotinjektionsvæske, suspension
paliperidon

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder paliperidonpalmitat svarende til 100 mg paliperidon.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat, dinatriumhydrogenphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension.
Dag 8
1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml
2 kanyler

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/672/006

## 13. BATCHNUMBER

Lot

## 14. GENERAL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

## 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

## 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xeplion 100 mg

# B. INDLÆGSSEDDEL

**Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Xeplion 25 mg depotinjektionsvæske, suspension**
**Xeplion 50 mg depotinjektionsvæske, suspension**
**Xeplion 75 mg depotinjektionsvæske, suspension**
**Xeplion 100 mg depotinjektionsvæske, suspension**
**Xeplion 150 mg depotinjektionsvæske, suspension**
paliperidon

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Xeplion
3. Sådan får du Xeplion
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger


## 1. Virkning og anvendelse

Xeplion indeholder det aktive stof paliperidon, som tilhører klassen antipsykotiske lægemidler og anvendes som vedligeholdelsesbehandling af symptomerne på skizofreni hos voksne patienter, der er stabiliseret på paliperidon eller risperidon.

Hvis du tidligere har reageret positivt på behandling med paliperidon eller risperidon, og dine symptomer er milde til moderate, kan din læge indlede behandling med Xeplion uden forudgående stabilisering med paliperidon eller risperidon.

Skizofreni er en sygdom med “positive” og “negative” symptomer. Positive symptomer henviser til en række symptomer, som normalt ikke er til stede. For eksempel kan en person med skizofreni høre stemmer eller se ting, som ikke er der (hvilket kaldes hallucinationer), tro ting, som ikke er rigtige (hvilket kaldes vrangforestillinger), eller føle sig usædvanligt mistænksom over for andre. Negative symptomer henviser til manglende adfærd eller følelser, som normalt er til stede. For eksempel kan en person med skizofreni virke tilbageholdende og reagerer måske slet ikke følelsesmæssigt eller kan have svært ved at tale på en klar og logisk måde. Personer med denne sygdom kan også føle sig deprimerede, angste, have skyldfølelse eller være anspændte.

Xeplion kan være med til at lindre din sygdom og forhindre den i at komme igen.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at få Xeplion

**Få ikke Xeplion**
- hvis du er allergisk over for paliperidon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xeplion (angivet i afsnit 6).
- hvis du er allergisk over for et andet antipsykotisk lægemiddel, der indeholder stoffet risperidon.

**Advarsler og forsigtighedsregler**
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Xeplion.
Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Ældre patienter med demens, som behandles med andre lignende typer medicin, kan dog have en øget risiko for at få et slagtilfælde eller dø (se afsnit 4, Bivirkninger).

Alle lægemidler har bivirkninger, og nogle af bivirkningerne ved dette lægemiddel kan forværre symptomerne ved andre medicinske tilstande. Det er derfor vigtigt, at du taler med lægen om følgende tilstande, som kan forværres under behandling med dette lægemiddel:

- hvis du har Parkinsons sygdom
- hvis du nogensinde har fået stillet en diagnose på en tilstand, hvor symptomerne omfatter høj temperatur og muskelstivhed (der også er kendt som malignt neuroleptikasyndrom)
- hvis du nogensinde har oplevet unormale bevægelser af tungen eller ansigtet (tardiv dyskinesi)
- hvis du ved, at du tidligere har haft et lavt niveau af hvide blodlegemer (som måske eller måske ikke var forårsaget af andre lægemidler)
- hvis du har diabetes eller er disponeret for at få diabetes
- hvis du har haft brystkræft eller en tumor i hypofysen i hjernen
- hvis du har en hjertesygdom eller får en behandling mod en hjertesygdom, der gør, at du har tendens til lavt blodtryk
- hvis dit blodtryk falder, når du rejser dig eller sætter dig op pludseligt
- hvis du har epilepsi
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har langvarig og/eller smertefuld rejsning
- hvis du har problemer med at kontrollere din krops kernetemperatur eller med overophedning
- hvis du har et unormalt højt niveau af hormonet prolaktin i blodet, eller hvis du muligvis har en prolaktinafhængig svulst
- hvis du eller en anden i din familie har haft en eller flere blodpropper, da antipsykotika er sat i forbindelse med dannelse af blodpropper.

Tal med din læge, hvis du har eller har haft en eller flere af disse tilstande, da lægen kan ønske at ændre din dosis eller overvåge dig i en periode.

Da et faretruende lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer, som er nødvendige for at bekæmpe infektioner i blodet, er observeret i meget sjældne tilfælde hos patienter, som fik dette lægemiddel, vil din læge muligvis kontrollere antallet af hvide blodlegemer i dit blod.

Selv om du tidligere har kunnet tåle oral (gennen munden) paliperidon eller risperidon, kan der i sjældne tilfælde opstå allergiske reaktioner efter injektion af Xeplion. Du skal straks søge læge, hvis du får udslæt, hævelse i svælg eller hals, kløe eller vejrtrækningsproblemer, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.

Dette lægemiddel kan medføre vægtstigning. Betydelig vægtstigning kan påvirke dit helbred negativt. Din læge bør veje dig regelmæssigt.

Da der er observeret sukkersyge (diabetes mellitus) eller forværring af allerede eksisterende diabetes mellitus hos patienter, som tager dette lægemiddel, skal din læge tjekke, om der er tegn på højt blodsukker. Hos patienter med allerede eksisterende diabetes mellitus, skal blodsukkeret måles regelmæssigt.

Da dette lægemiddel kan mindske din trang til at kaste op, er der en risiko for, at dette kan skjule kroppens normale reaktion på indtagelse af giftige stoffer eller andre medicinske tilstande.

Under operation i øjet for uklarhed af linsen (grå stær) er det muligt, at pupillen (den sorte prik i midten af øjet) ikke forstørres som nødvendigt. Endvidere kan muskelspændingen i iris (den farvede

del af øjet) blive nedsat under operation, og dette kan føre til øjenskade. Hvis du planlægger at blive opereret i øjet, skal du sørge for at informere øjenlægen om, at du bruger dette lægemiddel.

**Børn og unge**
Dette lægemiddel er ikke til personer under 18 år.

**Brug af andre lægemidler sammen med Xeplion**
Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det kan være nødvendigt at ændre dosis af dette lægemiddel, hvis du tager det sammen med carbamazepin (et middel til behandling af epilepsi og humørsvingninger).

Da dette lægemiddel primært virker i hjernen, kan andre lægemidler, der ligeledes virker i hjernen, medføre en forstærkning af bivirkninger, som f.eks. søvnighed eller andre virkninger på hjernen som f.eks. andre antipsykotika, opioider, antihistaminer og sovemidler.

Da dette lægemiddel kan sænke blodtrykket, skal du være forsigtig, når du bruger dette lægemiddel sammen med andre lægemidler, der også sænker blodtrykket.

Dette lægemiddel kan reducere virkningen af lægemidler mod Parkinsons sygdom og uro i benene (f.eks. levodopa).

Dette lægemiddel kan medføre et unormalt elektrokardiogram (EKG), der viser, at en elektrisk impuls er lang tid om at vandre gennem en bestemt del at hjertet (hvilket er kendt som "QT-forlængelse"). Andre lægemidler, der har denne virkning, omfatter visse lægemidler, der anvendes til behandling af hjerterytmen eller til behandling af infektion, og andre antipsykotika.

Hvis du har tendens til at få krampeanfald, kan dette lægemiddel forøge risikoen for, at de forekommer. Andre lægemidler, der har denne virkning, omfatter visse lægemidler, der anvendes til behandling af depression eller til behandling af infektion, og andre antipsykotika.

Xeplion bør anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der øger aktiviteten i centralnervesystemet (psykostimulanser som f.eks. methylphenidat).

**Brug af Xeplion sammen med alkohol**
Alkohol bør undgås.

**Graviditet og amning**
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Du må ikke få dette lægemiddel under graviditet, medmindre du har talt med lægen om det. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget paliperidon i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller -svaghed, søvnighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

Dette lægemiddel kan videregives fra moderen til barnet gennem mælken og kan skade barnet. Du må derfor ikke amme, når du bruger dette lægemiddel.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**
Der kan forekomme svimmelhed, ekstrem træthed og synsproblemer under behandling med dette lægemiddel (se pkt. 4). Dette skal du være opmærksom på i situationer, hvor fuld opmærksomhed er påkrævet, f.eks. ved bilkørsel og betjening af maskiner.

**Xeplion indeholder natrium**
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan får du Xeplion

Dette lægemiddel gives af din læge eller anden sundhedsperson. Lægen fortæller dig, hvornår du behøver din næste indsprøjtning. Det er vigtigt, at du ikke går glip af den planlagte dosis. Hvis du ikke kan overholde aftalen, skal du sørge for straks at ringe til lægen, så du kan lave en ny aftale så hurtigt som muligt.

Du får den første (150 mg) og den anden indsprøjtning (100 mg) af dette lægemiddel i overarmen med ca. 1 uges mellemrum. Derefter vil du få en indsprøjtning (på mellem 25 mg og 150 mg) enten i overarmen eller ballen én gang om måneden.

Hvis din læge ændrer din medicin fra langtidsvirkende injektion af risperidon til dette lægemiddel, vil du få den første injektion af dette lægemiddel (på mellem 25 mg og 150 mg) enten i overarmen eller ballen på den dato, hvor din næste injektion var planlagt. Derefter vil du få en injektion (på mellem 25 mg og 150 mg) enten i overarmen eller ballen én gang om måneden.

Afhængigt af dine symptomer kan lægen øge eller reducere den mængde af medicin, du får, med ét dosisniveau på tidspunktet for din planlagte månedlige indsprøjtning.

Patienter med nyreproblemer
Lægen kan justere din dosis af dette lægemiddel i henhold til din nyrefunktion. Hvis du har lette nyreproblemer, kan din læge give dig en lavere dosis. Hvis du har moderate eller svære nyreproblemer, må du ikke bruge dette lægemiddel.

Ældre
Din læge kan reducere din dosis af dette lægemiddel, hvis din nyrefunktion er nedsat.

**Hvis du har fået for meget Xeplion**
Dette lægemiddel vil blive givet til dig under lægelig overvågning. Det er derfor usandsynligt, at du vil få for meget.

Patienter, der har fået for meget paliperidon, kan muligvis opleve følgende symptomer:
Døsighed eller sløvhed, hurtige hjerteslag, lavt blodtryk, et unormalt elektrokardiogram (måling af hjertets elektriske aktivitet) eller langsomme eller unormale bevægelser af ansigtet, kroppen, armene eller benene.

**Hvis du holder op med at få Xeplion**
Hvis du holder op med at få indsprøjtningerne, vil du miste virkningerne af lægemidlet. Du bør ikke holde op med at bruge dette lægemiddel, med mindre du får besked på det af lægen, da dine symptomer kan vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl det straks til din læge, hvis du:**
- får blodpropper i venerne – særligt i benene (med symptomer som hævelse, smerte og rødmen på benene). Blodpropper kan løsrives og føres med blodet til lungerne, hvor de kan forårsage brystsmerter og åndedrætsbesvær. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du omgående søge læge eller skadestue.

- er dement og oplever en pludselig forandring i din sindstilstand eller pludselig svækkelse eller følelsesløshed i ansigtet, arme eller ben – især i den ene side – eller taleforstyrrelser, også selv om det er kortvarigt. Disse symptomer kan være tegn på et slagtilfælde.
- får feber, muskelstivhed, svedudbrud eller svækket bevidsthed (en tilstand kaldet malignt neuroleptikasyndrom). Du kan have behov for omgående behandling.
- er mand og får langvarig eller smertefuld rejsning. Dette kaldes priapisme. Du kan have behov for omgående behandling.
- får ufrivillige rytmiske bevægelser af tungen, munden eller ansigtet. Du skal måske holde op med at tage paliperidon.
- oplever en svær allergisk reaktion, som er kendetegnet ved feber, hævet mund, ansigt, læbe eller tunge, stakåndethed, kløe, hududslæt og undertiden fald i blodtrykket (hvilket også kaldet en "anafylaktisk reaktion"). Selv om du tidligere har kunnet tåle oral risperidon eller oral paliperidon, er der i sjældne tilfælde forekommet allergiske reaktioner efter injektion af paliperidon.
- planlægger at få dit øje opereret; hvis det er tilfældet, skal du sørge for at fortælle øjenlægen, at du tager denne medicin. Under en operation i øjet for grå stær (katarakt) kan regnbuehinden (iris, den farvede del af øjet) blive slap (dette kaldes ”floppy iris-syndrom”), og det kan medføre beskadigelse af øjet.
- ved, at du har et faretruende lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer, som er nødvendige for at bekæmpe infektioner i blodet.

Følgende bivirkninger kan forekomme:

**Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer**
- problemer med at falde i søvn eller sove igennem

**Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer**
- forkølelsessymptomer, urinvejsinfektion, influenza-lignende symptomer
- Xeplion kan medføre en stigning i niveauet af et hormon, som kaldes "prolaktin", som påvises ved en blodprøve (medfører ikke altid symptomer). Symptomer på forhøjet prolaktin kan omfatte: Hos mænd: brystforstørrelse, problemer med at få eller opretholde erektioner eller anden seksuel dysfunktion, Hos kvinder: ubehag i brysterne, mælkeflåd fra brysterne, udebleven menstruation eller andre forstyrrelser af menstruationscyklus
- højt blodsukker, vægtstigning, vægttab, nedsat appetit
- irritabilitet, depression, angst
- parkinsonisme: Denne tilstand kan omfatte langsomme eller besværede bevægelser, følelse af at have stive eller stramme muskler (og dermed rykvise bevægelser) og undertiden også en følelse af, at bevægelsen "fryser" og derefter genoptages. Andre tegn på parkinsonisme omfatter en langsom slæbende gang, rystelser i hvile, øget spytproduktion og/eller savlen samt tab af ansigtsmimik
- følelse af rastløshed, søvnighed eller af at være mindre kvik
- dystoni: Dette er en tilstand, som medfører langsomme eller vedvarende ufrivillige muskelsammentrækninger. Dystoni kan omfatte alle dele af kroppen (og kan medføre en unormal kropsholdning), men involverer dog oftest ansigtsmusklerne, herunder unormale øjen-, mund-, tunge- eller kæbebevægelser (grimasser)
- svimmelhed
- dyskinesi: Dette er en tilstand, som omfatter ufrivillige muskelbevægelser, og som kan omfatte gentagne, spastiske eller vridende bevægelser eller muskeltrækninger
- tremor (rysten)
- hovedpine
- hurtig hjerterytme
- højt blodtryk
- hoste, stoppet næse
- mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, fordøjelsesbesvær, tandpine
- forhøjede leveraminotransferaser i blodet
- knogle- eller muskelsmerter, rygsmerter, ledsmerter

- udebleven menstruation
- feber, svaghed, træthed
- reaktioner på injektionsstedet, herunder kløe, smerter eller hævelse

**Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer**
- lungebetændelse, infektion i brystet (bronkitis), luftvejsinfektion, bihulebetændelse, blærebetændelse, infektion i øret, svampeinfektion i neglene, halsbetændelse, infektion i huden
- nedsat antal hvide blodlegemer, fald i den type hvide blodlegemer, som beskytter dig mod infektion, anæmi
- allergisk reaktion
- diabetes eller forværring af diabetes, forhøjet insulin (et hormon, som styrer blodsukkerniveauet) i blodet
- øget appetit
- appetitløshed og deraf følgende underernæring og lav kropsvægt
- højt indhold i blodet af triglycerider (et fedtstof), forhøjet kolesterol i blodet
- søvnforstyrrelse, opstemthed (mani), nedsat seksualdrift, nervøsitet, mareridt
- tardiv dyskinesi (ukontrollerede, rykvise bevægelser, som du ikke kan kontrollere i ansigtet, tungen eller andre dele af kroppen). Fortæl straks din læge, hvis du oplever ufrivillige rytmiske bevægelser af tungen, munden eller ansigtet. Det kan være nødvendigt at ophøre med dette lægemiddel.
- besvimelse, rastløs trang til at bevæge kroppen, svimmelhed efter at have rejst sig op, opmærksomhedsforstyrrelse, talebesvær, tab af eller unormal smagssans, nedsat følelse i huden over for smerte og berøring, prikkende eller stikkende fornemmelse i huden eller følelsesløshed
- sløret syn, øjeninfektion eller røde øjne, tørre øjne
- en følelse af at det hele drejer rundt (vertigo), ringen for ørerne, smerter i ørerne
- forstyrrelse i den elektriske overledning mellem den øvre og nedre del af hjertet, unormal elektrisk ledning i hjertet, forlænget QT-interval, hurtig hjerterytme efter at have rejst dig op, langsom hjerterytme, unormalt ekg (elektrokardiogram), en flagrende eller hamrende fornemmelse i brystet (hjertebanken)
- lavt blodtryk, blodtryksfald efter at have rejst sig op (derfor kan nogle personer, som tager dette lægemiddel, føle, at de skal besvime, være svimle eller besvime, hvis de rejser sig eller sætter sig op pludseligt)
- kortåndethed, ondt i halsen, næseblod
- ubehag i maven, mave- eller tarminfektion, problemer med at synke, mundtørhed
- voldsom luftafgang fra tarmen
- forhøjet GGT (et leverenzym kaldet gammaglutamyltransferase) i blodet, forhøjede leverenzymer i blodet
- nældefeber, kløe, udslæt, hårtab, eksem, tør hud, hudrødme, akne, bylder under huden
- stigning i CPK (kreatinfosfokinase) i blodet. Dette er et enzym, der undertiden frigives i forbindelse med muskelnedbrydning
- muskeltrækninger, stive led, muskelsvaghed
- urininkontinens (ufrivillig vandladning), hyppig vandladning, smerter ved vandladning
- erektil dysfunktion, ejakulationsforstyrrelse, oversprungen menstruation eller andre problemer med menstruationscyklus (kvinder), brystudvikling hos mænd, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne, lækage af mælk fra brysterne
- hævelse i ansigtet, munden, øjnene eller læberne, hævelse i kroppen, arme eller ben
- forhøjet legemstemperatur
- ændret gang
- brystsmerter, ubehag i brystet, utilpashed
- hård infiltration i huden
- fald

**Sjældne bivirkninger**: **kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer**
- øjeninfektion
- betændelse i huden som skyldes mider, afskallende og kløende hovedbund eller hud

- stigning i antallet af eosinofile granulocytter (en type af hvide blodlegemer) i blodet
- nedsat antal blodplader (blodlegemer, der medvirker til at stoppe blødninger)
- hovedrysten
- unormal udskillelse af et hormon, som styrer urinmængden
- sukker i urinen
- livstruende komplikationer ved ukontrolleret diabetes
- lavt blodsukker
- uforholdsmæssig stor indtagelse af vand
- ikke at bevæge sig eller reagere i vågen tilstand (katatoni)
- forvirring
- søvngængeri
- manglende evne til at vise følelser
- manglende evne til at opnå orgasme
- malignt neuroleptikasyndrom (forvirring, nedsat eller tab af bevidsthed, høj feber og svær muskelstivhed), problemer med blodkarrene i hjernen, herunder pludseligt tab af blodforsyning til hjernen (slagtilfælde eller "mini-slagtilfælde"), manglende respons på stimuli, bevidsthedstab, lavt bevidsthedsniveau, krampeanfald, balanceforstyrrelse
- unormal koordination
- glaukom (øget tryk i øjet)
- problemer med øjenbevægelse, rullende øjne, øget følsomhed i øjnene over for lys, øget tåreproduktion, røde øjne
- atrieflimren (unormal hjerterytme), uregelmæssig hjerterytme
- blodpropper i lungerne, som giver brystsmerter og åndedrætsbesvær. Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du øjeblikkeligt søge læge eller skadestue.
- blodpropper i blodårerne (venerne), især i benene (symptomerne omfatter hævelse, smerte og rødme i benet). Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du øjeblikkeligt søge læge eller skadestue
- blussen
- vejrtrækningsbesvær under søvn (søvnapnø)
- ophobning af væske i lungerne, tilstopning af luftvejene
- knitrende lungelyde, hvæsen
- betændelse i bugspytkirtlen, opsvulmet tunge, manglende evne til at holde på afføringen, meget hård afføring
- forstoppelse af tarmen
- sprukne læber
- hududslæt relateret til medicin, fortykkelse af huden, skæl
- nedbrydelse af muskelfibre og muskelsmerter (rhabdomyolyse)
- hævede led
- manglende evne til at lade vandet
- ubehag i brysterne, forstørrelse af kirtlerne i brysterne, brystforstørrelse
- udflåd fra skeden
- priapisme (forlænget erektion, som kan kræve kirurgisk behandling)
- meget lav kropstemperatur, kulderystelser, tørst
- symptomer i forbindelse med ophør af medicin
- ophobning af pus på grund af infektion på injektionsstedet, dyb hudinfektion, cyste på injektionsstedet, blodudtrædning på injektionsstedet

**Ikke kendt: hyppigheden kan ikke fastslås ud fra forhåndenværende data**

- faretruende lavt antal af en vis type af hvide blodlegemer, som er nødvendig for at bekæmpe infektioner i blodet
- svær allergisk reaktion kendetegnet ved feber, hævelse af munden, ansigtet, læberne eller tungen, kortåndethed, kløe, udslæt og undertiden blodtryksfald
- faretruende stor indtagelse af vand
- søvnrelateret spiseforstyrrelse

- koma på grund af ukontrolleret diabetes
- nedsat iltforsyning til dele af kroppen (på grund af nedsat blodgennemstrømning)
- hurtig overfladisk vejrtrækning, lungebetændelse på grund af fejlsynkning af mad, ændret stemme
- manglende bevægelse af tarmmuskulaturen, som forårsager forstoppelse
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- alvorligt eller livstruende udslæt med blærer og afskalning af huden, som kan starte i og omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene og sprede sig til andre dele af kroppen (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse)
- alvorlig reaktion med hævelse, som kan omfatte svælget og medføre vejrtrækningsbesvær
- misfarvning af huden
- unormal kropsholdning
- nyfødte af mødre, som har taget Xeplion under graviditeten, kan opleve bivirkninger af lægemidlet og/eller symptomer i forbindelse med ophør af lægemidlet som f.eks. irritabilitet, langsomme eller længerevarende muskelsammentrækninger, rystelser, søvnighed, vejrtrækningsbesvær eller besvær med at indtage føde
- fald i kropstemperatur
- døde hudceller på injektionsstedet og sår på injektionsstedet

**Indberetning af bivirkninger**
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Få ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Xeplion indeholder:**
Aktivt stof: paliperidon
Hver Xeplion 25 mg fyldte sprøjte indeholder 39 mg paliperidonpalmitat i 0,25 ml.
Hver Xeplion 50 mg fyldte sprøjte indeholder 78 mg paliperidonpalmitat i 0,5 ml.
Hver Xeplion 75 mg fyldte sprøjte indeholder 117 mg paliperidonpalmitat i 0,75 ml.
Hver Xeplion 100 mg fyldte sprøjte indeholder 156 mg paliperidonpalmitat i 1 ml.
Hver Xeplion 150 mg fyldte sprøjte indeholder 234 mg paliperidonpalmitat i 1,5 ml.

Øvrige indholdsstoffer:
Polysorbat 20
Polyethylenglycol 4 000
Citronsyremonohydrat
Vandfrit dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

**Udseende og pakningsstørrelser**
Xeplion er en hvid til off-white depotinjektionsvæske, suspension, i en fyldt injektionssprøjte.

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 2 kanyler

Pakning til behandlingsstart:
Hver pakning indeholder 1 pakning Xeplion 150 mg og 1 pakning Xeplion 100 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

**Fremstiller**
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

**България**
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

**Lietuva**
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

**France**
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

**Italia**
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

**Norge**
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

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

**Polska**
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

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

**Slovenija**
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

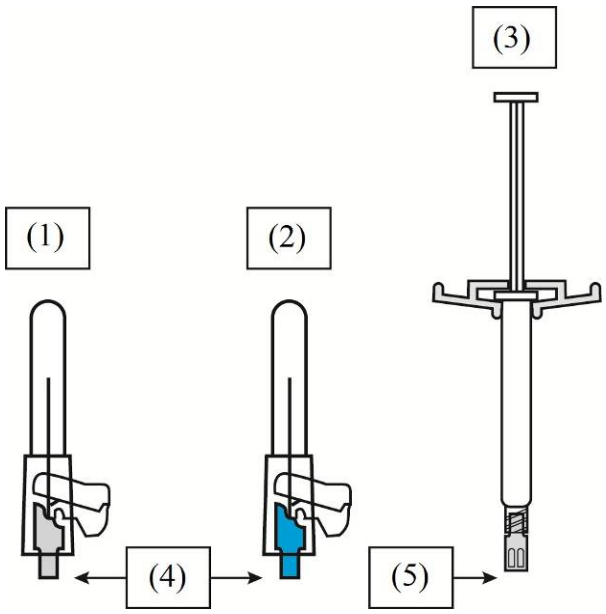
**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

**Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner og skal læses af sundhedspersonen sammen med alle ordinationsoplysningerne i produktresuméet.**

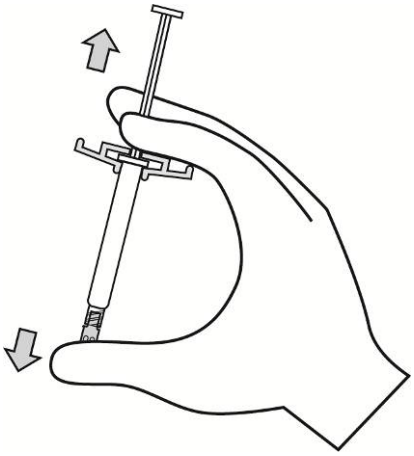
Suspensionen til injektion er udelukkende til engangsbrug. Den skal inspiceres visuelt for fremmedlegemer før administration. Må ikke anvendes, hvis sprøjten ikke er visuelt fri for fremmedlegemer.

Pakningen indeholder en fyldt injektionssprøjte og 2 sikkerhedskanyler (en 1½" 22G-kanyle [38,1 mm x 0,72 mm] og en 1" 23G-kanyle [25,4 mm x 0,64 mm]) til intramuskulær injektion. Xeplion er også tilgængeligt i en pakning til behandlingsstart, som indeholder to fyldte sprøjter (150 mg + 100 mg) og 2 ekstra sikkerhedskanyler.




(1) 22G x 1½" (grå muffe)
(2) 23G x 1" (blå muffe)
(3) Fyldt injektionssprøjte
(4) Muffe
(5) Spidshætte

1. Ryst sprøjten kraftigt i minimum 10 sekunder for at sikre en homogen suspension.



2. Vælg den passende kanyle.

   Den første initieringsdosis af Xeplion (150 mg) skal gives på dag 1 i MUSCULUS DELTOIDEUS med en kanyle til injektion i MUSCULUS DELTOIDEUS. Den anden

initieringsdosis af Xeplion (100 mg) skal også gives i MUSCULUS DELTOIDEUS én uge senere (dag 8) med en kanyle til injektion i MUSCULUS DELTOIDEUS.

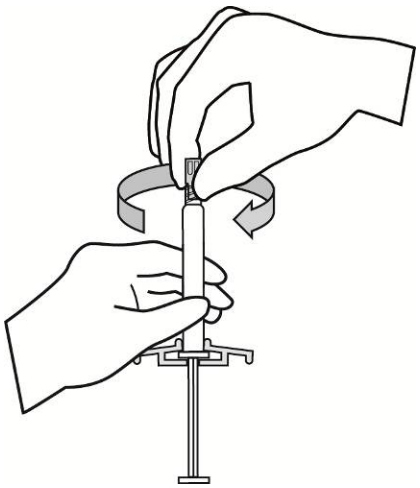
Hvis patienten skiftes fra injektion af langtidsvirkende risperidon til Xeplion, kan den første injektion af Xeplion (i intervallet fra 25 mg til 150 mg) gives i enten MUSCULUS DELTOIDEUS eller MUSCULUS GLUTEUS med anvendelse af en kanyle bestemt til injektionsstedet, på tidspunktet for næste planlagte injektion.

Derefter kan de månedlige vedligeholdelsesinjektioner gives i enten MUSCULUS DELTOIDEUS eller MUSCULUS GLUTEUS med anvendelse af en kanyle bestemt til injektionsstedet.

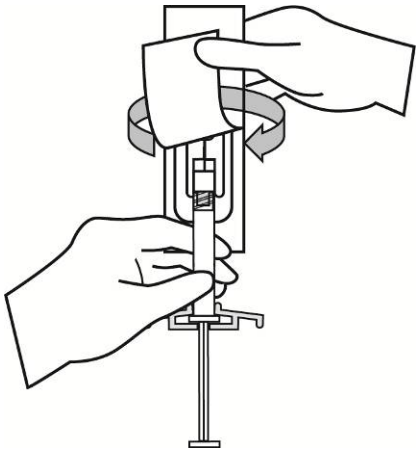
Til injektion i MUSCULUS DELTOIDEUS anvendes, hvis patienten vejer < 90 kg, 1" **23G**-kanylen (25,4 mm x 0,64 mm) (kanyle med **blå** muffe). Hvis patienten vejer ≥ 90 kg, anvendes 1½" **22G**-kanylen (38,1 mm x 0,72 mm) (kanyle med **grå** muffe).

Til injektion i MUSCULUS GLUTEUS MAXIMUS anvendes 1½" **22G**-kanylen (38,1 mm x 0,72 mm) (kanyle med **grå** muffe).

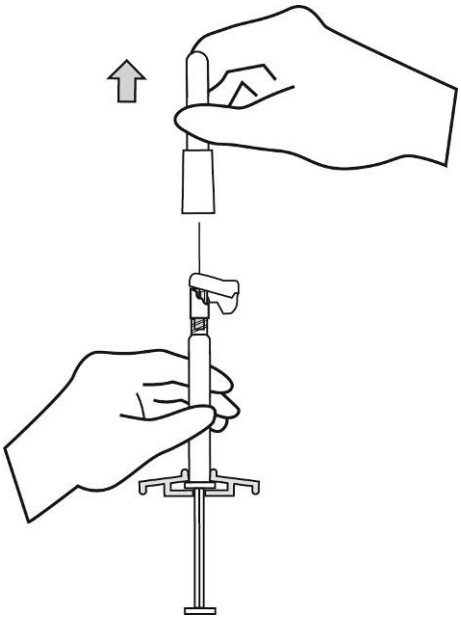
3. Hold sprøjten med spidshætten pegende opad, og fjern gummispidshætten med en let vridende bevægelse.



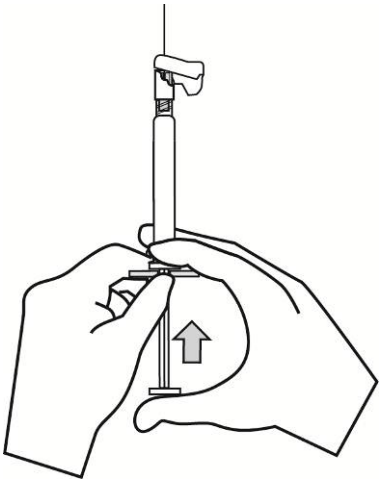
4. Træk sikkerhedskanylens blisterpose halvt af. Grib om kanylehylsteret ved brug af posen. Hold sprøjten, så den peger opad. Sæt sikkerhedskanylen på sprøjten ved hjælp af en let vridende bevægelse for at undgå revner i eller beskadigelse af nålemuffen. Kontrollér altid for tegn på skader eller lækage før administrationen



5. Træk kanylehylsteret af kanylen med et lige træk. Vrid ikke hylsteret, da kanylen herved kan løsnes fra sprøjten.



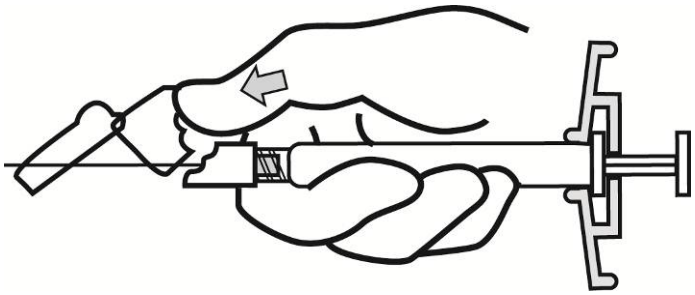
6. Hold sprøjten med den monterede kanyle lodret for at fjerne luftbobler. Fjern luftbobler i sprøjten ved at presse stemplet forsigtigt fremad.



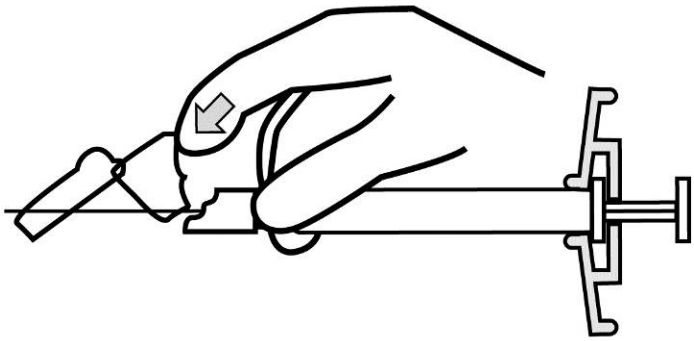
7. Injicer hele sprøjtens indhold intramuskulært langsomt og dybt i den valgte delta- eller glutealmuskel på patienten. **Må ikke indgives intravaskulært eller subkutant.**

8. Efter at injektionen er gennemført, anvendes enten tommelfingeren eller en anden finger på den ene hånd (8a, 8b) eller en flad overflade (8c) til at aktivere kanylebeskyttelsessystemet. Systemet er fuldt aktiveret, når der høres et "klik". Bortskaf sprøjten med kanyle på passende vis.

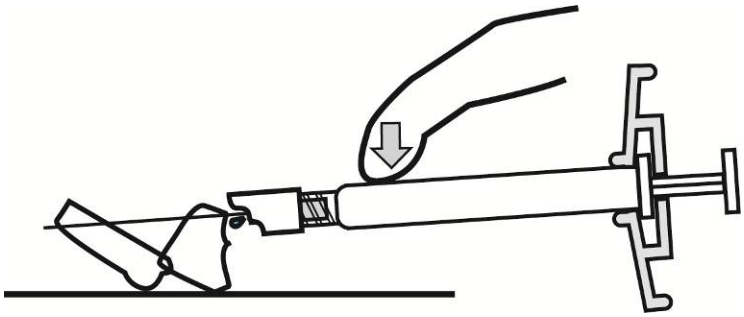
8a



8b



8c



Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.