

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xeplion 25 mg Depot-Injektionssuspension  
Xeplion 50 mg Depot-Injektionssuspension  
Xeplion 75 mg Depot-Injektionssuspension  
Xeplion 100 mg Depot-Injektionssuspension  
Xeplion 150 mg Depot-Injektionssuspension

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### 25 mg Depot-Injektionssuspension

Jede Fertigspritze enthält 39 mg Paliperidonpalmitat in 0,25 ml entsprechend 25 mg Paliperidon.

### 50 mg Depot-Injektionssuspension

Jede Fertigspritze enthält 78 mg Paliperidonpalmitat in 0,5 ml entsprechend 50 mg Paliperidon.

### 75 mg Depot-Injektionssuspension

Jede Fertigspritze enthält 117 mg Paliperidonpalmitat in 0,75 ml entsprechend 75 mg Paliperidon.

### 100 mg Depot-Injektionssuspension

Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat in 1 ml entsprechend 100 mg Paliperidon.

### 150 mg Depot-Injektionssuspension

Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat in 1,5 ml entsprechend 150 mg Paliperidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension

Die Suspension ist weiß bis gebrochen weiß. Die Suspension hat einen neutralen pH-Wert (ca. 7,0).

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Xeplion wird zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

Bei bestimmten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie und früherem Ansprechen auf orales Paliperidon oder Risperidon kann Xeplion ohne vorherige Einstellung auf eine orale Behandlung angewendet werden, wenn die psychotischen Symptome leicht bis mittelschwer sind und eine Behandlung mit einem Depot-Antipsychotikum erforderlich ist.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Xeplion mit einer Dosis von 150 mg an Behandlungstag 1 und 100 mg eine Woche später (Tag 8) zu beginnen. Beide Dosen sollten in den Deltamuskel

verabreicht werden, um schnell therapeutische Konzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 5.2). Die dritte Dosis soll einen Monat nach der zweiten Initialdosis verabreicht werden. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 75 mg. Einige Patienten können je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit auch von niedrigeren oder höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 25 bis 150 mg profitieren. Für Patienten, die übergewichtig oder adipös sind, können Dosen im oberen Bereich erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Nach der zweiten Initialdosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden.

Die Anpassung der Erhaltungsdosis kann monatlich erfolgen. Bei Dosisanpassung muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung von Xeplion berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2), da die vollständige Auswirkung der Erhaltungsdosen erst nach einigen Monaten erkennbar sein kann.

#### *Umstellung von oralem retardiertem Paliperidon oder oralem Risperidon auf Xeplion*

Die Behandlung mit Xeplion sollte, wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben, begonnen werden. Während der Erhaltungstherapie mit monatlichen Xeplion-Dosen können Patienten, die bisher auf verschiedene Dosen der Paliperidon-Retardtabletten stabil eingestellt waren, eine vergleichbare Paliperidon-Exposition im *Steady-State* durch Injektion erreichen. Die Xeplion-Erhaltungsdosen, die zur Erreichung vergleichbarer *Steady-State*-Expositionen notwendig sind, sind in folgender Tabelle dargestellt:

<b>Dosen von Paliperidon-Retardtabletten und Xeplion, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition während der Erhaltungstherapie erforderlich sind</b>	
<b>Bisherige Dosis der Paliperidon-Retardtablette</b>	<b>Xeplion-Injektion</b>
3 mg täglich	25-50 mg einmal pro Monat
6 mg täglich	75 mg einmal pro Monat
9 mg täglich	100 mg einmal pro Monat
12 mg täglich	150 mg einmal pro Monat

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit Xeplion beendet werden. Einige Patienten können von einem allmählichen Absetzen profitieren. Einige Patienten, die von höheren oralen Paliperidondosen (z.B. 9-12 mg täglich) zu glutealen Injektionen mit Xeplion wechseln, können während der ersten 6 Monate nach der Umstellung niedrigere Plasmaexpositionen haben. Daher können während der ersten 6 Monate der Umstellung alternativ deltoide Injektionen in Betracht gezogen werden.

#### *Umstellung von Risperidon in Depotform auf Xeplion*

Bei Patienten, die von Risperidon in Depotform umgestellt werden, kann anstelle der Verabreichung der nächsten vorgesehenen Injektion die Therapie mit Xeplion begonnen werden. Die Verabreichung von Xeplion sollte dann in monatlichen Abständen fortgeführt werden. Das in Abschnitt 4.2 oben beschriebene einwöchige Anfangsdosierungsschema einschließlich der intramuskulären Injektionen an Tag 1 bzw. Tag 8 ist nicht erforderlich. Patienten, die zuvor auf verschiedene Dosen von Risperidon in Depotform eingestellt wurden, können während der Erhaltungstherapie mit monatlichen Xeplion-Dosen gemäß folgender Staffelung eine vergleichbare *Steady-State*-Paliperidon-Exposition erreichen:

<b>Depot-Risperidon-Dosen und Xeplion-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im <i>Steady-State</i> erforderlich sind</b>	
<b>Bisherige Depot-Risperidon-Dosis</b>	<b>Xeplion-Injektion</b>
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37,5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzen von Xeplion muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von

Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) sollte regelmäßig überprüft werden.

### Ausgelassene Dosen

#### *Vermeidung des Auslassens von Dosen*

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis Xeplion eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 4 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite Xeplion-Injektion (Tag  $8 \pm 4$  Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

#### *Zweite Anfangsdosis ausgelassen (< 4 Wochen nach der ersten Injektion)*

Wenn seit der ersten Injektion weniger als 4 Wochen vergangen sind, sollte dem Patienten so schnell wie möglich die zweite Injektion von 100 mg in den Deltamuskel verabreicht werden. Eine dritte Xeplion-Injektion von 75 mg sollte 5 Wochen nach der ersten Injektion (unabhängig vom Zeitpunkt der zweiten Injektion) in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden. Danach sollte der normale monatliche Zyklus von 25-mg- bis 150-mg-Injektionen je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten in den Delta- oder Glutealmuskel angewendet werden.

#### *Zweite Anfangsdosis ausgelassen (4 bis 7 Wochen nach der ersten Injektion)*

Wenn seit der ersten Xeplion-Injektion 4 bis 7 Wochen vergangen sind, setzen Sie die Dosierung mit zwei Injektionen von 100 mg auf folgende Weise fort:

1. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltamuskel
2. eine weitere Injektion in den Deltamuskel eine Woche später
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

#### *Zweite Anfangsdosis ausgelassen (> 7 Wochen nach der ersten Injektion)*

Wenn seit der ersten Xeplion-Injektion mehr als 7 Wochen vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit Xeplion.

#### *Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (1 Monat bis 6 Wochen)*

Nach Behandlungsbeginn wird ein monatlicher Xeplion-Injektionszyklus empfohlen. Wenn seit der letzten Injektion weniger als 6 Wochen vergangen sind, sollte so schnell wie möglich die zuvor eingestellte Dosis verabreicht werden, gefolgt von Injektionen in monatlichen Abständen.

#### *Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Wochen bis 6 Monate)*

Wenn mehr als 6 Wochen seit der letzten Xeplion-Injektion vergangen sind, sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

#### *Bei Patienten, die mit einer Dosis von 25 bis 100 mg eingestellt wurden*

1. so schnell wie möglich eine Injektion in der gleichen Dosismenge, auf die der Patient zuvor eingestellt wurde in den Deltamuskel
2. eine weitere Injektion in den Deltamuskel (gleiche Dosis) eine Woche später (Tag 8)
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten.

### *Bei Patienten, die mit 150 mg eingestellt wurden*

1. so schnell wie möglich eine Injektion in der 100-mg-Dosis in den Deltamuskel
2. eine weitere Injektion in der 100-mg-Dosis in den Deltamuskel eine Woche später (Tag 8)
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten.

### *Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)*

Wenn seit der letzten Xeplion-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit Xeplion.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre ist nicht erwiesen.

Die empfohlene Xeplion-Dosierung für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion entspricht im Allgemeinen der Dosierung für jüngere erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da bei älteren Patienten jedoch eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegen kann, ist u. U. eine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe *Einschränkung der Nierenfunktion* unten für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

#### *Einschränkung der Nierenfunktion*

Xeplion wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 50$  bis  $< 80$  ml/min) wird empfohlen, die Xeplion-Behandlung mit einer Dosis von 100 mg an Behandlungstag 1 und 75 mg eine Woche später, jeweils in den Deltamuskel verabreicht, zu beginnen. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 50 mg bzw. 25 bis 100 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min) wird die Anwendung von Xeplion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4,4).

#### *Einschränkung der Leberfunktion*

Basierend auf den Erfahrungswerten für orales Paliperidon ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Dosis erforderlich. Da Paliperidon in Bezug auf Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xeplion bei Kindern und Jugendlichen  $< 18$  Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Xeplion ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es darf nicht auf andere Art angewendet werden. Es ist langsam und tief in den Delta- oder Glutealmuskel zu injizieren. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden.

Die Anfangsdosen an Tag 1 und Tag 8 müssen jeweils in den Deltamuskel verabreicht werden, um schnell therapeutische Konzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 5.2). Nach der zweiten Initialdosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden. Bei Schmerzen an der Injektionsstelle sollte ein Wechsel vom Gluteal- zum Deltamuskel (oder umgekehrt) erwogen werden, wenn die Beschwerden an der

Injektionsstelle nicht gut toleriert werden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird zudem empfohlen, zwischen der linken und der rechten Seite zu wechseln (siehe unten).

Anweisungen zur Anwendung und Handhabung von Xeplion siehe „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“ am Ende der Packungsbeilage.

#### *Verabreichung in den Deltamuskel*

Die empfohlene Kanülengröße für die Verabreichung der Anfangsdosen und der Erhaltungsdosis von Xeplion in den Deltamuskel richtet sich nach dem Gewicht des Patienten. Für Patienten  $\geq 90$  kg wird die 22-G-Kanüle mit 1½ Zoll (38,1 mm x 0,72 mm) empfohlen. Für Patienten  $< 90$  kg wird die 23-G-Kanüle mit 1 Zoll (25,4 mm x 0,64 mm) empfohlen. Deltoidale Injektionen sollten abwechselnd in beide Deltamuskeln erfolgen.

#### *Verabreichung in den Glutealmuskel*

Für die Verabreichung der Xeplion-Erhaltungsdosen in den Glutealmuskel wird die 22-G-Kanüle mit 1½ Zoll (38,1 mm x 0,72 mm) empfohlen. Die Verabreichung sollte in den oberen äußeren Quadranten des Glutealbereichs erfolgen. Gluteale Injektionen sollten abwechselnd in beide Glutealmuskeln erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Anwendung bei Patienten, die sich in einem akuten erregten oder hochgradig psychotischen Zustand befinden

Xeplion sollte nicht zur Behandlung von akuten erregten oder hochgradig psychotischen Zuständen eingesetzt werden, wenn eine unmittelbare Symptomkontrolle erforderlich ist.

#### QT-Intervall

Vorsicht ist geboten, wenn Paliperidon Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen sowie mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese verordnet wird sowie auch bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, von denen angenommen wird, dass sie das QT-Intervall verlängern.

#### Malignes neuroleptisches Syndrom

In Verbindung mit Paliperidon, wurde über ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) berichtet, das durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche klinische Anzeichen können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. Wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, soll Paliperidon, abgesetzt werden.

#### Tardive Dyskinesie/Extrapyramidale Symptome

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften wurden mit der Induktion einer tardiven Dyskinesie in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche, rhythmische Bewegungen vor allem der Zunge und/oder des Gesichts charakterisiert ist. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Paliperidon, in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten sowohl Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) als auch Paliperidon gleichzeitig erhalten, da extrapyramidale Symptome auftreten können, wenn die

Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln angepasst wird. Es wird ein schrittweises Absetzen der Stimulanzienbehandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Xeplion berichtet. Eine Agranulozytose wurde nach Markteinführung sehr selten (< 1/10.000 Patienten) berichtet. Patienten mit einer klinisch signifikant niedrigen Leukozytenzahl (WBC) in der Vorgeschichte oder einer Arzneimittel-induzierten Leukopenie/Neutropenie sollten während der ersten Monate der Therapie überwacht werden, und ein Absetzen von Xeplion sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls der WBC in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind. Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollten sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome hin oder auf Anzeichen einer Infektion hin überwacht werden. Eine sofortige Behandlung sollte erfolgen, wenn solche Symptome oder Anzeichen auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl <  $1 \times 10^9/l$ ) soll Xeplion abgesetzt und die WBC bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die vorher orales Risperidon oder orales Paliperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitte 4.1 und 4.8).

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Xeplion-Behandlung abgebrochen werden. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen entsprechend der klinischen Symptomatik einzuleiten und der Patient ist bis zum Rückgang der Anzeichen und Symptome zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

### Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit Paliperidon wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus, einschließlich eines diabetischen Komas und Ketoazidose, berichtet. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den gültigen Richtlinien zur antipsychotischen Behandlung wird empfohlen. Patienten, die mit Xeplion behandelt werden, sollten auf Symptome von Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin überwacht werden und Patienten mit Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glucosekontrolle hin beobachtet werden.

### Gewichtszunahme

Bei der Anwendung von Xeplion wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überprüft werden.

### Anwendung bei Patienten mit prolaktinabhängigen Tumoren

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit einem vorbestehenden Tumor, der möglicherweise prolaktinabhängig ist, mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

Paliperidon kann bei einigen Patienten aufgrund seiner alpha-blockierenden Wirkung zu einer orthostatischen Hypotonie führen.

Nach den zusammengefassten Daten aus drei jeweils 6-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studien mit fixer Dosierung von Paliperidon-Retardtabletten (3, 6, 9 und 12 mg) wurde eine orthostatische Hypotonie bei 2,5 % der mit oralem Paliperidon behandelten Prüfungsteilnehmer berichtet, im Vergleich zu 0,8 % der mit Placebo behandelten Prüfungsteilnehmer. Xeplion soll bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Ischämie, Erregungsleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen oder bei Bedingungen, die für eine Hypotonie prädisponieren (z.B. Dehydrierung und Hypovolämie), mit Vorsicht angewendet werden.

#### Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder sonstigen Erkrankungen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen können, soll Xeplion mit Vorsicht angewendet werden.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Paliperidon sind bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion erhöht und daher wird bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung von Xeplion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### Einschränkung der Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) vor. Wenn Paliperidon in dieser Patientengruppe eingesetzt werden soll, ist Vorsicht geboten.

#### Ältere Patienten mit Demenz

Xeplion wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. Xeplion soll bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Die unten zitierten Erfahrungen mit Risperidon werden ebenfalls für Paliperidon als gültig erachtet.

#### *Gesamtmortalität*

In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf. Bei den mit Risperidon Behandelten betrug die Mortalität 4%, verglichen mit 3,1% unter Placebo.

#### *Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen*

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

#### Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung von Xeplion an Patienten mit Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollen Ärzte jeweils die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen, da beide Gruppen sowohl ein erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom als auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika aufweisen können. Manifestationen dieser erhöhten Empfindlichkeit können Verwirrtheit, Abgestumpftheit, Gleichgewichtsstörungen mit häufigen Stürzen zusätzlich zu extrapyramidalen Symptomen sein.



### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 4 Stunden zurückgebildet hat.

### Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von Xeplion an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung oder durch Dehydrierung.

### Venöse Thromboembolie

Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, oft erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Xeplion identifiziert und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

### Antiemetische Wirkung

In präklinischen Studien mit Paliperidon wurde eine antiemetische Wirkung beobachtet. Diese Wirkung kann, falls sie beim Menschen auftritt, die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung bestimmter Arzneimittel oder bestimmter Erkrankungen wie gastrointestinale Obstruktion, Reye-Syndrom und eines Hirntumors verschleiern.

### Anwendung

Die unbeabsichtigte Injektion von Xeplion in ein Blutgefäß ist zu vermeiden.

### Intraoperatives Floppy Iris Syndrom

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln mit alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie Xeplion, behandelt wurden, wurde während Kataraktoperationen ein intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein IFIS kann das Risiko von Komplikationen am Auge während und nach der Operation erhöhen. Die derzeitige oder frühere Anwendung von Arzneimitteln mit alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potentielle Nutzen des Absetzens einer alpha 1-blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vorsicht ist geboten, wenn Xeplion zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) und III (z.B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige

Antimalaria-Wirkstoffe (z.B. Mefloquin). Diese Liste ist indikativ und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

#### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Xeplion

Bei Paliperidon sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch Cytochrom-P-450-Isoenzyme metabolisiert werden.

Auf Grund der primären ZNS-Effekte von Paliperidon (siehe Abschnitt 4.8) soll Xeplion mit Vorsicht zusammen mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln, wie z.B. Anxiolytika, den meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opioiden, usw. oder Alkohol angewendet werden.

Paliperidon kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopaminagonisten antagonisieren. Wird eine solche Kombination als notwendig erachtet, insbesondere im Endstadium von Morbus Parkinson, so ist die niedrigste wirksame Dosierung der jeweiligen Therapie zu verordnen.

Aufgrund seines Potenzials, eine orthostatische Hypotonie auszulösen (siehe Abschnitt 4.4), kann es zu einem additiven Effekt kommen, wenn Xeplion mit anderen Therapeutika kombiniert wird, die dieses Potenzial besitzen, wie z.B. andere Antipsychotika, Trizyklika.

Vorsicht ist angeraten, wenn Paliperidon mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle herabsetzen (d. h. Phenothiazine oder Butyrophenone, Trizyklika oder SSRIs, Tramadol, Mefloquin usw.).

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im *steady-state* (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2 000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

Es wurde keine Wechselwirkungsstudie zu Xeplion und Lithium durchgeführt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass eine pharmakokinetische Wechselwirkung auftritt.

#### Potenzielle Beeinflussung von Xeplion durch andere Arzneimittel

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass CYP2D6 und CYP3A4 minimal an der Metabolisierung von Paliperidon beteiligt sein können, jedoch gibt es weder *in vitro* noch *in vivo* Hinweise darauf, dass diese Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon eine signifikante Rolle spielen. Bei gleichzeitiger Anwendung von oralem Paliperidon und Paroxetin, einem potenten CYP2D6-Inhibitor, zeigten sich keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Paliperidon.

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten einmal täglich mit 200 mg Carbamazepin zweimal täglich verursachte eine Reduzierung der mittleren Steady-state  $C_{max}$  und AUC von Paliperidon um etwa 37%. Diese Reduzierung wird zu einem wesentlichen Grad durch eine 35%ige Steigerung der renalen Clearance von Paliperidon ausgelöst, wahrscheinlich als Folge der Induktion des renalen P-Gp durch Carbamazepin. Eine geringe Abnahme in der Menge des Wirkstoffes, die unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, weist darauf hin, dass es einen geringen Effekt auf den CYP-Metabolismus oder die Bioverfügbarkeit von Paliperidon während der gleichzeitigen Verabreichung von Carbamazepin gibt. Größere Abnahmen der Paliperidon-Plasmakonzentration könnten bei höheren Dosen von Carbamazepin auftreten. Bei Einsatz von Carbamazepin sollte die Dosis von Xeplion neu beurteilt und, falls erforderlich, erhöht werden. Im umgekehrten Fall sollte beim Absetzen von Carbamazepin die Dosis von Xeplion neu beurteilt und, falls erforderlich, reduziert werden.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis einer Paliperidon-Retardtablette 12 mg und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (zwei Tabletten à 500 mg einmal täglich) führte zu einem Anstieg von ca. 50 % der  $C_{max}$ - und AUC-Werte von Paliperidon, vermutlich aufgrund der erhöhten oralen Resorption. Da keine Auswirkungen auf die systemische Clearance beobachtet wurden, ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Natriumvalproat/Valproinsäure

Retardtabletten und der intramuskulären Xeplion-Injektion zu erwarten. Diese Wechselwirkung wurde mit Xeplion bisher nicht untersucht.

#### Gleichzeitige Anwendung von Xeplion und Risperidon oder oral eingenommenem Paliperidon

Da Paliperidon der aktive Hauptmetabolit von Risperidon ist, sollte eine längerfristige gleichzeitige Anwendung von Xeplion zusammen mit Risperidon oder oral eingenommenem Paliperidon mit Vorsicht erfolgen. Es liegen nur begrenzt Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Anwendung von Xeplion mit anderen Antipsychotika vor.

#### Gleichzeitige Anwendung von Xeplion mit Psychostimulanzien

Die gleichzeitige Anwendung von Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) mit Paliperidon kann bei einer Veränderung einer oder beider Behandlungen zu extrapyramidalen Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Paliperidon exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. Xeplion soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

Paliperidon wird in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden, dass im Falle einer Anwendung therapeutischer Dosen bei stillenden Müttern mit Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu rechnen ist. Xeplion soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Paliperidon kann aufgrund seiner potenziellen Einflüsse auf das Nervensystem und visueller Effekte wie Sedierung, Somnolenz, Synkope und verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.8) einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Den Patienten ist deshalb anzuraten, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit gegenüber Xeplion bekannt ist.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Angst, Infektion der oberen Atemwege, Reaktion an der

Injektionsstelle, Parkinsonismus, Gewichtszunahme, Akathisie, Agitiertheit, Sedierung/Somnolenz, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, muskuloskeletale Schmerzen, Tachykardie, Tremor, Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Fatigue und Dystonie. Akathisie und Sedierung/Somnolenz scheinen dabei dosisabhängig zu sein.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien mit Paliperidon gemeldeten Nebenwirkungen, wobei die Häufigkeitskategorie nach klinischen Studien mit Paliperidonpalmitat berechnet wurde. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ); *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); *Gelegentlich* ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ); *Selten* ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ); *Sehr selten* ( $< 1/10\ 000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt <sup>a</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Influenza	Pneumonie, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Sinusitis, Cystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, subkutaner Abszess	Augeninfektion, Acarodermatitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukozytenzahl erniedrigt, Anämie	Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilenzahl erhöht	Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie <sup>b</sup>		inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Glucose im Urin	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit	Diabetes mellitus <sup>d</sup> , Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, Anorexie, Triglyceride im Blut erhöht, Cholesterin im Blut erhöht	diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie, Polydipsie	Wasser-Intoxikation
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit <sup>e</sup>	Agitiertheit, Depression, Angst	Schlafstörungen, Manie, verminderte Libido, Nervosität, Alpträume	Katatonie, Verwirrtheit, Schlafwandeln, Abstumpfung, Anorgasmie	schlafbezogene Essstörung

Erkrankungen des Nervensystems		Parkinsonismus <sup>c</sup> , Akathisie <sup>c</sup> , Sedierung/ Somnolenz, Dystonie <sup>c</sup> , Schwindel, Dyskinesie <sup>c</sup> , Tremor, Kopfschmerzen	tardive Dyskinesie, Synkope, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrale Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli, Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad, Konvulsion <sup>c</sup> , Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination, Titubation des Kopfes	diabetisches Koma
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, trockenes Auge	Glaukom, okulomotorische Störungen, Augenrollen, Photophobie, erhöhter Tränenfluss, okuläre Hyperämie	Floppy-Iris-Syndrom (intraoperativ)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen		Tachykardie	AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Bradykardie, EKG-Veränderungen, Palpitationen	Vorhofflimmern, Sinusarrhythmie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie, orthostatische Hypotonie	Lungenembolie, Venenthrombose, Erröten	Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, verstopfte Nase	Dyspnoe, pharyngolaryngealer Schmerz, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Lungenstauung, Kongestion der Atemwege, Rasselgeräusche, Keuchen	Hyperventilation, Aspirationspneumonie, Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Zahnschmerzen	abdominale Beschwerden, Gastroenteritis, Dysphagie, Mundtrockenheit, Flatulenz	Pankreatitis, mechanischer Ileus, geschwollene Zunge, Stuhlinkontinenz, Koprostase, Cheilitis	paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht		Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, Alopezie, Ekzem, trockene Haut, Erythem, Akne	Arzneimittel-exanthem, Hyperkeratose, seborrhoisches Ekzem, Schuppen	Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse, Angioödem, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Muskelschwäche	Rhabdomyolyse, Gelenkschwellung	anomale Körperhaltung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Pollakisurie, Dysurie	Harnretention	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö	erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Menstruationsstörungen <sup>e</sup> , Gynäkomastie, Galactorrhö, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen	Priapismus, Brustbeschwerden, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, vaginaler Ausfluss	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Asthenie, Fatigue, Reaktion an der Injektionsstelle	Gesichtsödem, Ödem <sup>e</sup> , Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Thoraxschmerzen, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, Induration	Hypothermie, Schüttelfrost, Durst, Arzneimittelentzugssyndrom, Abszess an der Injektionsstelle, Cellulitis an der Injektionsstelle, Zyste an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle	Körpertemperatur erniedrigt, Nekrose an der Injektionsstelle, Ulkus an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz		

- 
- <sup>a</sup> Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist als „nicht bekannt“ eingestuft, da sie nicht in klinischen Studien mit Paliperidonpalmitat beobachtet wurden. Sie stammen entweder aus spontanen Berichten nach Markteinführung und die Häufigkeit kann nicht ermittelt werden oder aus klinischen Studien und/oder Berichten nach Markteinführung mit Risperidon (alle Darreichungsformen) oder mit oralem Paliperidon.
- <sup>b</sup> Siehe „Hyperprolaktinämie“ unten.
- <sup>c</sup> Siehe „Extrapyramidale Symptome“ unten.
- <sup>d</sup> In placebokontrollierten Studien wurde Diabetes mellitus bei 0,32% der mit Xeplion behandelten Studienteilnehmer berichtet im Vergleich zu einer Rate von 0,39% in der Placebogruppe. Die Gesamtinzidenz aus allen klinischen Studien betrug 0,65% bei allen mit Xeplion behandelten Studienteilnehmern.
- <sup>e</sup> **Schlaflosigkeit schließt ein:** Einschlafstörung, Durchschlafstörung; **Konvulsion schließt ein:** Grand-Mal-Anfall; **Ödem schließt ein:** generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem; **Menstruationsstörungen schließen ein:** verspätete Menstruation, unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit Risperidon-Formulierungen beobachtet wurden

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon, daher sind die Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen (einschließlich der oralen und injizierbaren Formulierungen) relevant füreinander.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Anaphylaktische Reaktion*

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die vorher orales Risperidon oder orales Paliperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion nach Injektion von Xeplion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle gehörten Schmerzen. Die meisten dieser Reaktionen wiesen einen leichten bis moderaten Schweregrad auf. Bei subjektiven Einschätzungen der Schmerzen an der Injektionsstelle auf Basis einer visuellen Analogskala wurde die Häufigkeit und Intensität in allen Phase-2- und Phase-3-Studien mit Xeplion im Zeitverlauf als geringer eingeschätzt. Die Injektionen in den Deltamuskel wurden als etwas schmerzhafter als die entsprechenden Injektionen in den Glutealmuskel empfunden. Andere Reaktionen an der Injektionsstelle waren überwiegend von leichter Intensität und gingen mit Induration (häufig), Pruritus (gelegentlich) und Knotenbildung (selten) einher.

#### *Extrapyramidale Symptome (EPS)*

EPS schließt eine gepoolte Analyse der folgenden Begriffe ein: Parkinsonismus (einschließlich verstärkte Speichelsekretion, muskuloskeletale Steifheit, Parkinsonismus, vermehrter Speichelfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelanspannung, Akinesie, Steifheit der Nackenmuskulatur, Muskelsteifheit, parkinsonähnlicher Gang, anomaler Glabellareflex und parkinsonähnlicher Ruhetremor), Akathisie (einschließlich Akathisie, Ruhelosigkeit, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Dyskinesie (Dyskinesie, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie (einschließlich Dystonie, Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus) und Tremor. Es ist anzumerken, dass ein breiteres Spektrum an Symptomen aufgeführt ist, welches nicht notwendigerweise extrapyramidalen Ursprungs ist.

#### *Gewichtszunahme*

In der dreizehnwöchigen Studie mit der Anfangsdosierung von 150 mg zeigte der Anteil der Prüfungsteilnehmer mit einer abnormen Gewichtszunahme von  $\geq 7\%$  einen dosisabhängigen Trend, bei einer Inzidenzrate von 5 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu Raten von 6 %, 8 % bzw. 13 % in den Xeplion-Gruppen mit 25 mg, 100 mg bzw. 150 mg.

Während der 33 Wochen dauernden Open-Label-Übergangs-/Erhaltungsphase der Studie zur langfristigen Nachbehandlung erfüllten 12 % der mit Xeplion behandelten Probanden dieses Kriterium

(Gewichtszunahme von  $\geq 7\%$  von der doppelblinden Phase bis zum Endpunkt). Die mittlere Gewichtsveränderung (SD) von der Open-Label-Baseline betrug +0,7 (4,79) kg.

#### *Hyperprolaktinämie*

In klinischen Studien war ein medianer Anstieg der Serum-Prolaktinwerte unter Xeplion bei den Prüfungsteilnehmern beiderlei Geschlechts zu beobachten. Unerwünschte Ereignisse, die auf einen Anstieg des Prolaktinspiegels hinweisen können (z.B. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie), wurden bei insgesamt  $< 1\%$  der Prüfungsteilnehmer berichtet.

#### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten.

Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome

Im Allgemeinen sind Anzeichen und Symptome zu erwarten, die sich aus einer Übersteigerung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Paliperidon ergeben, d.h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie, QT-Verlängerung und extrapyramidale Symptome. Torsade de pointes und Kammerflimmern wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung von oralem Paliperidon berichtet. Im Falle einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt waren.

#### Behandlung

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu beginnen, und diese soll auch eine kontinuierliche Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien umfassen. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln, wie intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder Gabe von Sympathomimetika. Im Falle von schweren extrapyridalen Symptomen sollen Anticholinergika verabreicht werden. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle soll bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX13

Xeplion enthält ein Racemat aus (+)- und (-)-Paliperidon.

#### Wirkmechanismus

Paliperidon ist ein selektiver Inhibitor monoaminerger Effekte, dessen pharmakologische Eigenschaften sich von denen klassischer Neuroleptika unterscheiden. Paliperidon bindet stark an serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- und dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Paliperidon blockiert darüber hinaus auch alpha 1-adrenerge Rezeptoren und blockiert, in geringerem Ausmaß, H<sub>1</sub>-histaminerge sowie alpha 2-adrenerge Rezeptoren. Die pharmakologische Wirkung der (+)- und (-)-Paliperidon-Enantiomere ist qualitativ und quantitativ ähnlich.

Paliperidon bindet nicht an cholinerge Rezeptoren. Obwohl Paliperidon ein starker D<sub>2</sub>-Antagonist ist, von dem angenommen wird, dass er die positiven Symptome der Schizophrenie mildert, führt es in geringerem Maße zu einer Katalepsie und Verminderung der motorischen Funktionen als klassische Neuroleptika. Der dominierende zentrale Serotonin-Antagonismus könnte die Tendenz von Paliperidon zur Auslösung extrapyramidaler Nebenwirkungen vermindern.

#### Klinische Wirksamkeit

##### *Akute Behandlung von Schizophrenie*

Die Wirksamkeit von Xeplion bei der akuten Behandlung von Schizophrenie wurde in vier doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (einmal 9-wöchig, dreimal 13-wöchig) mit festgelegter Dosierung bei akut rückfälligen erwachsenen Patienten in stationärer Behandlung, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Die feste Xeplion-Dosis wurde in den neunwöchigen Studien an den Tagen 1, 8 und 36 und in der 13-wöchigen Studie zusätzlich an Tag 64 verabreicht. Bei der akuten Behandlung von Schizophrenie mit Xeplion waren keine zusätzlichen oralen Antipsychotika erforderlich. Der primäre Endpunkt in Bezug auf die Wirksamkeit war definiert als die Abnahme der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS-Skala)-Werte, wie die nachfolgende Tabelle zeigt. PANSS ist eine validierte, mehrere Punkte umfassende Skala bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Die Funktionsfähigkeit wurde anhand der *Personal and Social Performance Scale* (PSP) beurteilt. Die PSP ist eine validierte Skala zur Bewertung durch den Arzt, mit der die persönlichen und sozialen Funktionsfähigkeiten in vier Bereichen gemessen werden: sozial sinnvolle Aktivitäten (Arbeiten und Lernen), persönliche und gesellschaftliche Beziehungen, Selbstversorgung sowie störendes und aggressives Verhalten.

In einer 13-wöchigen Studie (n=636) zum Vergleich von drei festgelegten Xeplion-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von 25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei Xeplion-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg/4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg Xeplion zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

Die anderen Studien zeigten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Xeplion, mit Ausnahme der 50-mg-Dosis in einer Studie (siehe folgende Tabelle).

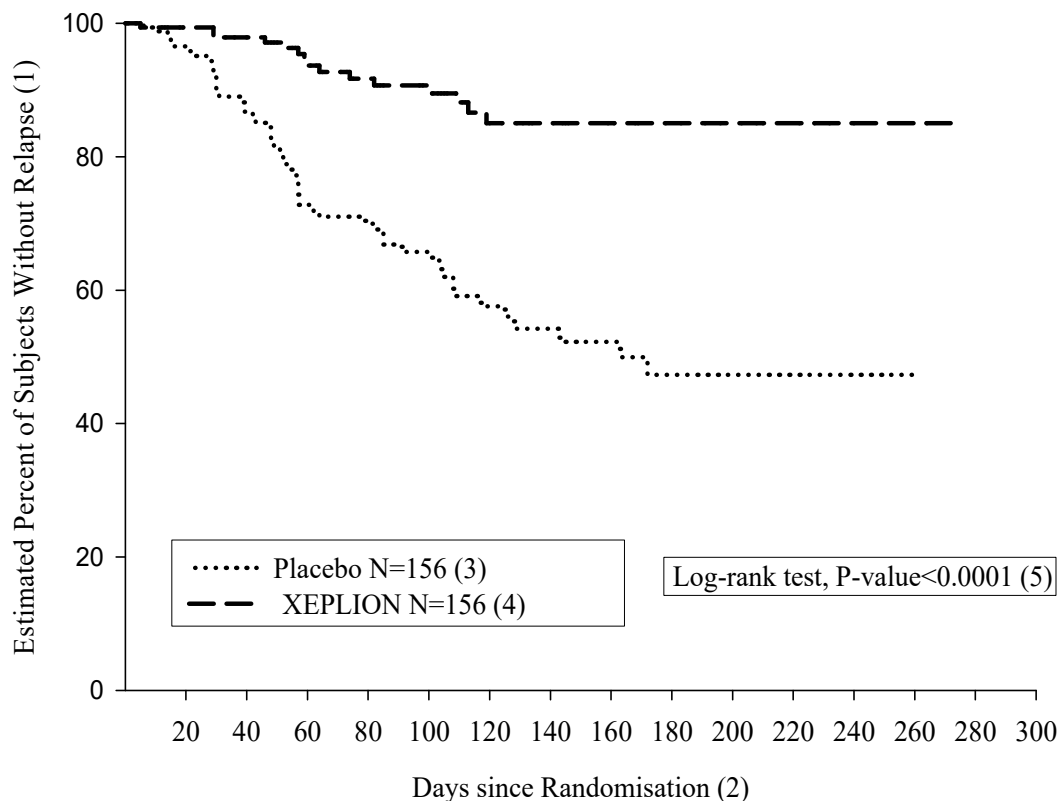
Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala für Schizophrenie (PANSS), Gesamtwert: Änderung von Studienbeginn bis Endpunkt – LOCF für Studien R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 und R092670-PSY-3007: Population der primären Wirksamkeitsanalyse					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=160 86,8 (10,31)	n=155 86,9 (11,99)		n=161 86,2 (10,77)	n=160 88,4 (11,70)
Mittlere Änderung (SA)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-Wert (vs. Placebo)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=132 92,4 (12,55)		n=93 89,9 (10,78)	n=94 90,1 (11,66)	n=30 92,2 (11,72)
Mittlere Änderung (SA)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-Wert (vs. Placebo)	--	--	0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=125 90,7 (12,22)	n=129 90,7 (12,25)	n=128 91,2 (12,02)	n=131 90,8 (11,70)	
Mittlere Änderung (SA)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-Wert (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	--
<b>R092670-SCH-201</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=66 87,8 (13,90)		n=63 88,0 (12,39)	n=68 85,2 (11,09)	
Mittlere Änderung (SA)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-Wert (vs. Placebo)	--	--	0,001	< 0,0001	--

\* Bei der Studie R092670-PSY-3007 wurde allen Probanden in der Xeplion-Behandlungsgruppe an Tag 1 eine Anfangsdosis von 150 mg und anschließend die zugewiesene Dosis verabreicht.

Hinweis: Eine negative Änderung des Werts zeigt eine Verbesserung an.

#### *Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive*

Die Wirksamkeit von Xeplion bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich Xeplion-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) Xeplion, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig. Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder Xeplion (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit Xeplion behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenanalysesatz)

- (1) Geschätzter prozentualer Anteil der Prüfungsteilnehmer ohne Rezidiv
- (2) Tage seit Randomisierung
- (3) Placebo N = 156
- (4) Xeplion N = 156
- (5) Log-Rank-Test, P-Wert < 0,0001

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xeplion eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $T_{max}$  von 13 Tagen allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den *Musculus deltoideus* wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den *Gluteus maximus* beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von Xeplion führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die

Gesamtexposition von Paliperidon nach der Xeplion-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer Xeplion-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoideal Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von Xeplion über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Paliperidonpalmitat nach Verabreichung von Xeplion beträgt 100 %.

Nach Anwendung von Paliperidonpalmitat kommt es zu einer Interkonversion der (+)- und (-)-Enantiomere von Paliperidon, wobei ein AUC(+)/(-)-Verhältnis von ca. 1,6 bis 1,8 erreicht wird.

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

### Biotransformation und Elimination

Eine Woche nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 1 mg schnell freisetzendem  $^{14}C$ -Paliperidon wurden 59 % der Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Dies deutet darauf hin, dass Paliperidon in der Leber nicht extensiv metabolisiert wird. Ca. 80 % der verabreichten Radioaktivität wurden im Urin und 11 % in den Fäzes wiedergefunden. *In vivo* wurden vier Stoffwechselwege identifiziert, wobei auf keinen mehr als 6,5 % der Dosis entfallen: Dealkylierung, Hydroxylierung, Dehydrogenierung und Benzisoxazol-Abspaltung. Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine mögliche Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 an der Metabolisierung von Paliperidon hindeuten, gab es *in vivo* keine Hinweise auf eine signifikante Rolle dieser Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon. Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keinen erkennbaren Unterschied zwischen extensiven Metabolisierern und langsamen Metabolisierern von CYP2D6-Substraten in Bezug auf die scheinbare Clearance von Paliperidon nach Anwendung von oralem Paliperidon. *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten keine wesentliche Hemmwirkung von Paliperidon auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Isoenzyme wie CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden.

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Paliperidon ein P-gp-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor bei hohen Konzentrationen ist. *In-vivo*-Daten liegen nicht vor, und die klinische Relevanz ist unbekannt.

### Injektion von langwirksamem Paliperidonpalmitat im Vergleich zu oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung

Xeplion ist zur Verabreichung von Paliperidon im monatlichen Zyklus bestimmt, während orales Paliperidon mit verzögerter Freisetzung täglich angewendet wird. Das anfängliche Dosierungsschema für Xeplion (150 mg/100 mg in den Deltamuskel an Tag 1/Tag 8) wurde im Hinblick auf ein schnelles Erreichen einer *Steady-State*-Konzentration von Paliperidon bei Beginn der Therapie ohne orale Ergänzung festgelegt.

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit Xeplion innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für Xeplion konnten Patienten selbst an den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde Xeplion nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung

der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Erkenntnisse vor.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

Die Disposition einer oralen Einzeldosis von 3 mg Paliperidon als Tablette mit verzögerter Freisetzung wurde an Prüfungsteilnehmern mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die Elimination des Paliperidons nahm mit reduzierter geschätzter Kreatinin-Clearance ab. Die Gesamt-Clearance von Paliperidon war bei Prüfungsteilnehmern mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion um 32 % (CrCl = 50 bis < 80 ml/min), mit mäßiger Einschränkung um 64 % (CrCl = 30 bis < 50 ml/min) und mit schwerer Einschränkung um 71 % (CrCl = 10 bis < 30 ml/min) verringert. Dies entspricht einer durchschnittlichen 1,5-, 2,6- bzw. 4,8-fachen Erhöhung der Exposition ( $AUC_{inf}$ ) im Vergleich zu gesunden Prüfungsteilnehmern. Auf Grundlage von wenigen Beobachtungen von Xeplion bei Prüfungsteilnehmern mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion und pharmakokinetischen Simulationen wird eine reduzierte Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine Anzeichen für altersspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik.

#### Body Mass Index (BMI)/Körpergewicht

Pharmakokinetische Untersuchungen mit Paliperidonpalmitat haben bei übergewichtigen oder adipösen Patienten leicht geringere (10 bis 20 %) Plasmakonzentrationen von Paliperidon als bei normalgewichtigen Patienten gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Ethnische Zugehörigkeit

In der populationspharmakokinetischen Analyse von Daten aus Studien mit oralem Paliperidon ergaben sich keine Anzeichen für ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Paliperidon nach Anwendung von Xeplion.

#### Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet.

#### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Die Auswirkung des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Paliperidon wurde mit Xeplion nicht untersucht. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat (die 1-Monats-Formulierung) und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine

Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

In Reproduktionsstudien an Ratten unter Verwendung von oralem Risperidon, welches bei der Ratte und beim Menschen extensiv in Paliperidon umgewandelt wird, wurde eine Reduktion des Geburtsgewichts und im Überleben der Nachkommen beobachtet. Nach intramuskulärer Verabreichung von Paliperidonpalmitat bei trächtigen Ratten bis zur höchsten Dosis (160 mg/kg/Tag) wurden keine Embryotoxizität oder Fehlbildungen beobachtet. Dies entspricht einer 4,1-fachen Exposition bei Menschen bei der höchsten empfohlenen Dosis von 150 mg. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernvermögen und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden.

Paliperidonpalmitat und Paliperidon waren nicht genotoxisch. In Studien an Ratten und Mäusen zur Kanzerogenität von Risperidon bei oraler Anwendung wurde eine erhöhte Häufigkeit von Hypophysenadenomen (Maus), endokrinen Pankreasadenomen (Ratte) und Brustdrüsenadenomen (beide Spezies) beobachtet. Das kanzerogene Potenzial von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat wurde an Ratten untersucht. Es wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Brustdrüsenadenokarzinomen bei weiblichen Ratten bei 10, 30 und 60 mg/kg/Monat beobachtet. Männliche Ratten zeigten eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Brustdrüsenadenomen und -karzinomen bei 30 und 60 mg/kg/Monat. Dies entspricht dem 1,2- bzw. 2,2-fachen Expositionswert bei der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen von 150 mg. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem anhaltenden Dopamin-D2-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Erkenntnisse zu Tumoren bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polysorbat 20  
Macrogol 4 000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### **25 mg**

0,25 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (0,72 mm × 38,1 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (0,64 mm × 25,4 mm).

#### **50 mg**

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (0,72 mm × 38,1 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (0,64 mm × 25,4 mm).

#### **75 mg**

0,75 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (0,72 mm × 38,1 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (0,64 mm × 25,4 mm).

#### **100 mg**

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (0,72 mm × 38,1 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (0,64 mm × 25,4 mm).

#### **150 mg**

1,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (0,72 mm × 38,1 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (0,64 mm × 25,4 mm).

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. März 2011

Datum der Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 150 mg und Xeplion 100 mg Depot-Injektionssuspension

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat in 1,5 ml entsprechend 150 mg Paliperidon.  
Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat in 1 ml entsprechend 100 mg Paliperidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension

Die Suspension ist weiß bis gebrochen weiß. Die Suspension hat einen neutralen pH-Wert (ca. 7,0).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Xeplion wird zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

Bei bestimmten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie und früherem Ansprechen auf orales Paliperidon oder Risperidon kann Xeplion ohne vorherige Einstellung auf eine orale Behandlung angewendet werden, wenn die psychotischen Symptome leicht bis mittelschwer sind und eine Behandlung mit einem Depot-Antipsychotikum erforderlich ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Xeplion mit einer Dosis von 150 mg an Behandlungstag 1 und 100 mg eine Woche später (Tag 8) zu beginnen. Beide Dosen sollten in den Deltamuskel verabreicht werden, um schnell therapeutische Konzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 5.2). Die dritte Dosis soll einen Monat nach der zweiten Initialdosis verabreicht werden. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 75 mg. Einige Patienten können je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit auch von niedrigeren oder höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 25 bis 150 mg profitieren. Für Patienten, die übergewichtig oder adipös sind, können Dosen im oberen Bereich erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Nach der zweiten Initialdosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden.

Die Anpassung der Erhaltungsdosis kann monatlich erfolgen. Bei Dosisanpassung muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung von Xeplion berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2), da die vollständige Auswirkung der Erhaltungsdosen erst nach einigen Monaten erkennbar sein kann.

#### *Umstellung von oralem retardiertem Paliperidon oder oralem Risperidon auf Xeplion*

Die Behandlung mit Xeplion sollte, wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben, begonnen werden. Während der Erhaltungstherapie mit monatlichen Xeplion-Dosen können Patienten, die bisher auf verschiedene Dosen der Paliperidon-Retardtabletten stabil eingestellt waren, eine vergleichbare Paliperidon-Exposition im *Steady-State* durch Injektion erreichen. Die Xeplion-Erhaltungsdosen, die zur Erreichung vergleichbarer *Steady-State*-Expositionen notwendig sind, sind in folgender Tabelle dargestellt:

<b>Dosen von Paliperidon-Retardtabletten und Xeplion, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition während der Erhaltungstherapie erforderlich sind</b>	
<b>Bisherige Dosis der Paliperidon-Retardtablette</b>	<b>Xeplion-Injektion</b>
3 mg täglich	25-50 mg einmal pro Monat
6 mg täglich	75 mg einmal pro Monat
9 mg täglich	100 mg einmal pro Monat
12 mg täglich	150 mg einmal pro Monat

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit Xeplion beendet werden. Einige Patienten können von einem allmählichen Absetzen profitieren. Einige Patienten, die von höheren oralen Paliperidondosen (z.B. 9-12 mg täglich) zu glutealen Injektionen mit Xeplion wechseln, können während der ersten 6 Monate nach der Umstellung niedrigere Plasmaexpositionen haben. Daher können während der ersten 6 Monate der Umstellung alternativ deltoideale Injektionen in Betracht gezogen werden.

#### *Umstellung von Risperidon in Depotform auf Xeplion*

Bei Patienten, die von Risperidon in Depotform umgestellt werden, kann anstelle der Verabreichung der nächsten vorgesehenen Injektion die Therapie mit Xeplion begonnen werden. Die Verabreichung von Xeplion sollte dann in monatlichen Abständen fortgeführt werden. Das in Abschnitt 4.2 oben beschriebene einwöchige Anfangsdosierungsschema einschließlich der intramuskulären Injektionen an Tag 1 bzw. Tag 8 ist nicht erforderlich. Patienten, die zuvor auf verschiedene Dosen von Risperidon in Depotform eingestellt wurden, können während der Erhaltungstherapie mit monatlichen Xeplion-Dosen gemäß folgender Staffelung eine vergleichbare Steady-State-Paliperidon-Exposition erreichen:

<b>Depot-Risperidon-Dosen und Xeplion-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im Steady-State erforderlich sind</b>	
<b>Bisherige Depot-Risperidon-Dosis</b>	<b>Xeplion-Injektion</b>
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37,5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzen von Xeplion muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) sollte regelmäßig überprüft werden.

#### Ausgelassene Dosen

##### *Vermeidung des Auslassens von Dosen*

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis Xeplion eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 4 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite Xeplion-Injektion (Tag 8 ± 4 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

##### *Zweite Anfangsdosis ausgelassen (< 4 Wochen nach der ersten Injektion)*

Wenn seit der ersten Injektion weniger als 4 Wochen vergangen sind, sollte dem Patienten so schnell wie möglich die zweite Injektion von 100 mg in den Deltamuskel verabreicht werden. Eine dritte Xeplion-Injektion von 75 mg sollte 5 Wochen nach der ersten Injektion (unabhängig vom Zeitpunkt

der zweiten Injektion) in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden. Danach sollte der normale monatliche Zyklus von 25-mg- bis 150-mg-Injektionen je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten in den Delta- oder Glutealmuskel angewendet werden.

#### *Zweite Anfangsdosis ausgelassen (4 bis 7 Wochen nach der ersten Injektion)*

Wenn seit der ersten Xeplion-Injektion 4 bis 7 Wochen vergangen sind, setzen Sie die Dosierung mit zwei Injektionen von 100 mg auf folgende Weise fort:

1. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltamuskel
2. eine weitere Injektion in den Deltamuskel eine Woche später
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

#### *Zweite Anfangsdosis ausgelassen (> 7 Wochen nach der ersten Injektion)*

Wenn seit der ersten Xeplion-Injektion mehr als 7 Wochen vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit Xeplion.

#### *Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (1 Monat bis 6 Wochen)*

Nach Behandlungsbeginn wird ein monatlicher Xeplion-Injektionszyklus empfohlen. Wenn seit der letzten Injektion weniger als 6 Wochen vergangen sind, sollte so schnell wie möglich die zuvor eingestellte Dosis verabreicht werden, gefolgt von Injektionen in monatlichen Abständen.

#### *Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Wochen bis 6 Monate)*

Wenn mehr als 6 Wochen seit der letzten Xeplion-Injektion vergangen sind, sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

#### *Bei Patienten, die mit einer Dosis von 25 bis 100 mg eingestellt wurden*

1. so schnell wie möglich eine Injektion in der gleichen Dosismenge, auf die der Patient zuvor eingestellt wurde in den Deltamuskel
2. eine weitere Injektion in den Deltamuskel (gleiche Dosis) eine Woche später (Tag 8)
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten.

#### *Bei Patienten, die mit 150 mg eingestellt wurden*

1. so schnell wie möglich eine Injektion in der 100-mg-Dosis in den Deltamuskel
2. eine weitere Injektion in der 100-mg-Dosis in den Deltamuskel eine Woche später (Tag 8)
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten.

#### *Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)*

Wenn seit der letzten Xeplion-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit Xeplion.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre ist nicht erwiesen.

Die empfohlene Xeplion-Dosierung für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion entspricht im Allgemeinen der Dosierung für jüngere erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da bei älteren Patienten jedoch eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegen kann, ist u. U. eine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe *Einschränkung der Nierenfunktion* unten für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

### *Einschränkung der Nierenfunktion*

Xeplion wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 50$  bis  $< 80$  ml/min) wird empfohlen, die Xeplion-Behandlung mit einer Dosis von 100 mg an Behandlungstag 1 und 75 mg eine Woche später, jeweils in den Deltamuskel verabreicht, zu beginnen. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 50 mg bzw. 25 bis 100 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min) wird die Anwendung von Xeplion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4,4).

### *Einschränkung der Leberfunktion*

Basierend auf den Erfahrungswerten für orales Paliperidon ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Dosis erforderlich. Da Paliperidon in Bezug auf Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xeplion bei Kindern und Jugendlichen  $< 18$  Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Xeplion ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es darf nicht auf andere Art angewendet werden. Es ist langsam und tief in den Delta- oder Glutealmuskel zu injizieren. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden.

Die Anfangsdosen an Tag 1 und Tag 8 müssen jeweils in den Deltamuskel verabreicht werden, um schnell therapeutische Konzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 5.2). Nach der zweiten Initialdosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden. Bei Schmerzen an der Injektionsstelle sollte ein Wechsel vom Gluteal- zum Deltamuskel (oder umgekehrt) erwogen werden, wenn die Beschwerden an der Injektionsstelle nicht gut toleriert werden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird zudem empfohlen, zwischen der linken und der rechten Seite zu wechseln (siehe unten).

Anweisungen zur Anwendung und Handhabung von Xeplion siehe „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“ am Ende der Packungsbeilage.

### *Verabreichung in den Deltamuskel*

Die empfohlene Kanülengröße für die Verabreichung der Anfangsdosen und der Erhaltungsdosis von Xeplion in den Deltamuskel richtet sich nach dem Gewicht des Patienten. Für Patienten  $\geq 90$  kg wird die 22-G-Kanüle mit  $1\frac{1}{2}$  Zoll (38,1 mm x 0,72 mm) empfohlen. Für Patienten  $< 90$  kg wird die 23-G-Kanüle mit 1 Zoll (25,4 mm x 0,64 mm) empfohlen. Deltoidale Injektionen sollten abwechselnd in beide Deltamuskeln erfolgen.

### *Verabreichung in den Glutealmuskel*

Für die Verabreichung der Xeplion-Erhaltungsdosen in den Glutealmuskel wird die 22-G-Kanüle mit  $1\frac{1}{2}$  Zoll (38,1 mm x 0,72 mm) empfohlen. Die Verabreichung sollte in den oberen äußeren Quadranten des Glutealbereichs erfolgen. Gluteale Injektionen sollten abwechselnd in beide Glutealmuskeln erfolgen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Anwendung bei Patienten, die sich in einem akuten erregten oder hochgradig psychotischen Zustand befinden

Xeplion sollte nicht zur Behandlung von akuten erregten oder hochgradig psychotischen Zuständen eingesetzt werden, wenn eine unmittelbare Symptomkontrolle erforderlich ist.

##### QT-Intervall

Vorsicht ist geboten, wenn Paliperidon Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen sowie mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese verordnet wird sowie auch bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, von denen angenommen wird, dass sie das QT-Intervall verlängern.

##### Malignes neuroleptisches Syndrom

In Verbindung mit Paliperidon wurde über ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) berichtet, das durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche klinische Anzeichen können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. Wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, soll Paliperidon, abgesetzt werden.

##### Tardive Dyskinesie/Extrapyramidale Symptome

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften wurden mit der Induktion einer tardiven Dyskinesie in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche, rhythmische Bewegungen vor allem der Zunge und/oder des Gesichts charakterisiert ist. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Paliperidon, in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten sowohl Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) als auch Paliperidon gleichzeitig erhalten, da extrapyramidale Symptome auftreten können, wenn die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln angepasst wird. Es wird ein schrittweises Absetzen der Stimulanzienbehandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Xeplion berichtet. Eine Agranulozytose wurde nach Markteinführung sehr selten (< 1/10.000 Patienten) berichtet. Patienten mit einer klinisch signifikant niedrigen Leukozytenzahl (WBC) in der Vorgeschichte oder einer Arzneimittel-induzierten Leukopenie/Neutropenie sollten während der ersten Monate der Therapie überwacht werden, und ein Absetzen von Xeplion sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls der WBC in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind. Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollten sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome hin oder auf Anzeichen einer Infektion hin überwacht werden. Eine sofortige Behandlung sollte erfolgen, wenn solche Symptome oder Anzeichen auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 1 x 10<sup>9</sup>/l) soll Xeplion abgesetzt und die WBC bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden.

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die vorher orales Risperidon oder orales Paliperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitte 4.1 und 4.8).

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Xeplion-Behandlung abgebrochen werden. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen entsprechend der klinischen Symptomatik einzuleiten und der Patient ist bis zum Rückgang der Anzeichen und Symptome zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

### Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit Paliperidon wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus, einschließlich eines diabetischen Komas und Ketoazidose, berichtet. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den gültigen Richtlinien zur antipsychotischen Behandlung wird empfohlen. Patienten, die mit Xeplion behandelt werden, sollten auf Symptome von Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin überwacht werden und Patienten mit Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glucosekontrolle hin beobachtet werden.

### Gewichtszunahme

Bei der Anwendung von Xeplion wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überprüft werden.

### Anwendung bei Patienten mit prolaktinabhängigen Tumoren

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit einem vorbestehenden Tumor, der möglicherweise prolaktinabhängig ist, mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

Paliperidon kann bei einigen Patienten aufgrund seiner alpha-blockierenden Wirkung zu einer orthostatischen Hypotonie führen.

Nach den zusammengefassten Daten aus drei jeweils 6-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studien mit fixer Dosierung von Paliperidon-Retardtabletten (3, 6, 9 und 12 mg) wurde eine orthostatische Hypotonie bei 2,5 % der mit oralem Paliperidon behandelten Prüfungsteilnehmer berichtet, im Vergleich zu 0,8 % der mit Placebo behandelten Prüfungsteilnehmer. Xeplion soll bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Ischämie, Erregungsleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen oder bei Bedingungen, die für eine Hypotonie prädisponieren (z.B. Dehydrierung und Hypovolämie), mit Vorsicht angewendet werden.

### Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder sonstigen Erkrankungen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen können, soll Xeplion mit Vorsicht angewendet werden.

### Einschränkung der Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Paliperidon sind bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion erhöht und daher wird bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung von Xeplion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

### Einschränkung der Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) vor. Wenn Paliperidon in dieser Patientengruppe eingesetzt werden soll, ist Vorsicht geboten.

### Ältere Patienten mit Demenz

Xeplion wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. Xeplion soll bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Die unten zitierten Erfahrungen mit Risperidon werden ebenfalls für Paliperidon als gültig erachtet.

### *Gesamtmortalität*

In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf. Bei den mit Risperidon Behandelten betrug die Mortalität 4%, verglichen mit 3,1% unter Placebo.

### *Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen*

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

### Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung von Xeplion an Patienten mit Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollen Ärzte jeweils die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen, da beide Gruppen sowohl ein erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom als auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika aufweisen können. Manifestationen dieser erhöhten Empfindlichkeit können Verwirrtheit, Abgestumpftheit, Gleichgewichtsstörungen mit häufigen Stürzen zusätzlich zu extrapyramidalen Symptomen sein.

### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 4 Stunden zurückgebildet hat.

### Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von Xeplion an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung oder durch Dehydrierung.

### Venöse Thromboembolie

Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, oft erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Xeplion identifiziert und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

### Antiemetische Wirkung

In präklinischen Studien mit Paliperidon wurde eine antiemetische Wirkung beobachtet. Diese Wirkung kann, falls sie beim Menschen auftritt, die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung bestimmter Arzneimittel oder bestimmter Erkrankungen wie gastrointestinale Obstruktion, Reye-Syndrom und eines Hirntumors verschleiern.

### Anwendung

Die unbeabsichtigte Injektion von Xeplion in ein Blutgefäß ist zu vermeiden.

### Intraoperatives Floppy Iris Syndrom

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln mit alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie Xeplion, behandelt wurden, wurde während Kataraktoperationen ein intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein IFIS kann das Risiko von Komplikationen am Auge während und nach der Operation erhöhen. Die derzeitige oder frühere Anwendung von Arzneimitteln mit alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potentielle Nutzen des Absetzens einer alpha 1-blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vorsicht ist geboten, wenn Xeplion zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) und III (z.B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Antimalaria-Wirkstoffe (z.B. Mefloquin). Diese Liste ist indikativ und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Xeplion

Bei Paliperidon sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch Cytochrom-P-450-Isoenzyme metabolisiert werden.

Auf Grund der primären ZNS-Effekte von Paliperidon (siehe Abschnitt 4.8) soll Xeplion mit Vorsicht zusammen mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln, wie z.B. Anxiolytika, den meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opioiden, usw. oder Alkohol angewendet werden.

Paliperidon kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopaminagonisten antagonisieren. Wird eine solche Kombination als notwendig erachtet, insbesondere im Endstadium von Morbus Parkinson, so ist die niedrigste wirksame Dosierung der jeweiligen Therapie zu verordnen.

Aufgrund seines Potenzials, eine orthostatische Hypotonie auszulösen (siehe Abschnitt 4.4), kann es zu einem additiven Effekt kommen, wenn Xeplion mit anderen Therapeutika kombiniert wird, die dieses Potenzial besitzen, wie z.B. andere Antipsychotika, Trizyklika.

Vorsicht ist angeraten, wenn Paliperidon mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle herabsetzen (d. h. Phenothiazine oder Butyrophenone, Trizyklika oder SSRIs, Tramadol, Mefloquin usw.).



Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im *steady-state* (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2 000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

Es wurde keine Wechselwirkungsstudie zu Xeplion und Lithium durchgeführt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass eine pharmakokinetische Wechselwirkung auftritt.

#### Potenzielle Beeinflussung von Xeplion durch andere Arzneimittel

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass CYP2D6 und CYP3A4 minimal an der Metabolisierung von Paliperidon beteiligt sein können, jedoch gibt es weder *in vitro* noch *in vivo* Hinweise darauf, dass diese Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon eine signifikante Rolle spielen. Bei gleichzeitiger Anwendung von oralem Paliperidon und Paroxetin, einem potenten CYP2D6-Inhibitor, zeigten sich keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Paliperidon.

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten einmal täglich mit 200 mg Carbamazepin zweimal täglich verursachte eine Reduzierung der mittleren Steady-state  $C_{max}$  und AUC von Paliperidon um etwa 37%. Diese Reduzierung wird zu einem wesentlichen Grad durch eine 35%ige Steigerung der renalen Clearance von Paliperidon ausgelöst, wahrscheinlich als Folge der Induktion des renalen P-Gp durch Carbamazepin. Eine geringe Abnahme in der Menge des Wirkstoffes, die unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, weist darauf hin, dass es einen geringen Effekt auf den CYP-Metabolismus oder die Bioverfügbarkeit von Paliperidon während der gleichzeitigen Verabreichung von Carbamazepin gibt. Größere Abnahmen der Paliperidon-Plasmakonzentration könnten bei höheren Dosen von Carbamazepin auftreten. Bei Einsatz von Carbamazepin sollte die Dosis von Xeplion neu beurteilt und, falls erforderlich, erhöht werden. Im umgekehrten Fall sollte beim Absetzen von Carbamazepin die Dosis von Xeplion neu beurteilt und, falls erforderlich, reduziert werden.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis einer Paliperidon-Retardtablette 12 mg und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (zwei Tabletten à 500 mg einmal täglich) führte zu einem Anstieg von ca. 50 % der  $C_{max}$ - und AUC-Werte von Paliperidon, vermutlich aufgrund der erhöhten oralen Resorption. Da keine Auswirkungen auf die systemische Clearance beobachtet wurden, ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten und der intramuskulären Xeplion-Injektion zu erwarten. Diese Wechselwirkung wurde mit Xeplion bisher nicht untersucht.

#### Gleichzeitige Anwendung von Xeplion und Risperidon oder oral eingenommenem Paliperidon

Da Paliperidon der aktive Hauptmetabolit von Risperidon ist, sollte eine längerfristige gleichzeitige Anwendung von Xeplion zusammen mit Risperidon oder oral eingenommenem Paliperidon mit Vorsicht erfolgen. Es liegen nur begrenzt Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Anwendung von Xeplion mit anderen Antipsychotika vor.

#### Gleichzeitige Anwendung von Xeplion mit Psychostimulanzien

Die gleichzeitige Anwendung von Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) mit Paliperidon kann bei einer Veränderung einer oder beider Behandlungen zu extrapyramidalen Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Neugeborene, die während des dritten

Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Paliperidon exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Xeplion soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

### Stillzeit

Paliperidon wird in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden, dass im Falle einer Anwendung therapeutischer Dosen bei stillenden Müttern mit Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu rechnen ist. Xeplion soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Paliperidon kann aufgrund seiner potenziellen Einflüsse auf das Nervensystem und visueller Effekte wie Sedierung, Somnolenz, Synkope und verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.8) einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Den Patienten ist deshalb anzuraten, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit gegenüber Xeplion bekannt ist.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Angst, Infektion der oberen Atemwege, Reaktion an der Injektionsstelle, Parkinsonismus, Gewichtszunahme, Akathisie, Agitiertheit, Sedierung/Somnolenz, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, muskuloskelettale Schmerzen, Tachykardie, Tremor, Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Fatigue und Dystonie. Akathisie und Sedierung/Somnolenz scheinen dabei dosisabhängig zu sein.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien mit Paliperidon gemeldeten Nebenwirkungen, wobei die Häufigkeitskategorie nach klinischen Studien mit Paliperidonpalmitat berechnet wurde. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ); *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); *Gelegentlich* ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ); *Selten* ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ); *Sehr selten* ( $< 1/10\ 000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt <sup>a</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Influenza	Pneumonie, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Sinusitis, Cystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, subkutaner Abszess	Augeninfektion, Acarodermatitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukozytenzahl erniedrigt, Anämie	Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilenzahl erhöht	Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie <sup>b</sup>		inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Glucose im Urin	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit	Diabetes mellitus <sup>d</sup> , Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, Anorexie, Triglyceride im Blut erhöht, Cholesterin im Blut erhöht	diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie, Polydipsie	Wasser-Intoxikation
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit <sup>c</sup>	Agitiertheit, Depression, Angst	Schlafstörungen, Manie, verminderte Libido, Nervosität, Alpträume	Katatonie, Verwirrtheit, Schlafwandeln, Abstumpfung, Anorgasmie	schlafbezogene Essstörung
Erkrankungen des Nervensystems		Parkinsonismus <sup>c</sup> , Akathisie <sup>c</sup> , Sedierung/Somnolenz, Dystonie <sup>c</sup> , Schwindel, Dyskinesie <sup>c</sup> , Tremor, Kopfschmerzen	tardive Dyskinesie, Synkope, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrale Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli, Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad, Konvulsion <sup>c</sup> , Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination, Titubation des Kopfes	diabetisches Koma

Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, trockenes Auge	Glaukom, okulomotorische Störungen, Augenrollen, Photophobie, erhöhter Tränenfluss, okuläre Hyperämie	Floppy-Iris-Syndrom (intraoperativ)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrenscherzen		
Herzerkrankungen		Tachykardie	AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Bradykardie, EKG-Veränderungen, Palpitationen	Vorhofflimmern, Sinusarrhythmie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie, orthostatische Hypotonie	Lungenembolie, Venenthrombose, Erröten	Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, verstopfte Nase	Dyspnoe, pharyngolaryngealer Schmerz, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Lungenstauung, Kongestion der Atemwege, Rasselgeräusche, Keuchen	Hyperventilation, Aspirationspneumonie, Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Zahnschmerzen	abdominale Beschwerden, Gastroenteritis, Dysphagie, Mundtrockenheit, Flatulenz	Pankreatitis, mechanischer Ileus, geschwollene Zunge, Stuhlinkontinenz, Koprostase, Cheilitis	paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht		Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, Alopezie, Ekzem, trockene Haut, Erythem, Akne	Arzneimittel-exanthem, Hyperkeratose, seborrhoisches Ekzem, Schuppen	Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse, Angioödem, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Muskelschwäche	Rhabdomyolyse, Gelenkschwellung	anomale Körperhaltung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Pollakisurie, Dysurie	Harnretention	

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö	erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Menstruationsstörungen <sup>e</sup> , Gynäkomastie, Galactorrhö, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen	Priapismus, Brustbeschwerden, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, vaginaler Ausfluss	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Asthenie, Fatigue, Reaktion an der Injektionsstelle	Gesichtsödem, Ödem <sup>e</sup> , Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Thoraxschmerzen, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, Induration	Hypothermie, Schüttelfrost, Durst, Arzneimittelentzugssyndrom, Abszess an der Injektionsstelle, Cellulitis an der Injektionsstelle, Zyste an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle	Körpertemperatur erniedrigt, Nekrose an der Injektionsstelle, Ulkus an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz		

<sup>a</sup> Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist als „nicht bekannt“ eingestuft, da sie nicht in klinischen Studien mit Paliperidonpalmitat beobachtet wurden. Sie stammen entweder aus spontanen Berichten nach Markteinführung und die Häufigkeit kann nicht ermittelt werden oder aus klinischen Studien und/oder Berichten nach Markteinführung mit Risperidon (alle Darreichungsformen) oder mit oralem Paliperidon.

<sup>b</sup> Siehe „Hyperprolaktinämie“ unten.

<sup>c</sup> Siehe „Extrapyramidale Symptome“ unten.

<sup>d</sup> In placebokontrollierten Studien wurde Diabetes mellitus bei 0,32% der mit Xeplion behandelten Studienteilnehmer berichtet im Vergleich zu einer Rate von 0,39% in der Placebogruppe. Die Gesamtinzidenz aus allen klinischen Studien betrug 0,65% bei allen mit Xeplion behandelten Studienteilnehmern.

<sup>e</sup> **Schlaflosigkeit schließt ein:** Einschlafstörung, Durchschlafstörung; **Konvulsion schließt ein:** Grand-Mal-Anfall; **Ödem schließt ein:** generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem; **Menstruationsstörungen schließen ein:** verspätete Menstruation, unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit Risperidon-Formulierungen beobachtet wurden

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon, daher sind die Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen (einschließlich der oralen und injizierbaren Formulierungen) relevant füreinander.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Anaphylaktische Reaktion*

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die vorher orales Risperidon oder orales Paliperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion nach Injektion von Xeplion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle gehörten Schmerzen. Die meisten dieser Reaktionen wiesen einen leichten bis moderaten Schweregrad auf. Bei subjektiven Einschätzungen der Schmerzen an der Injektionsstelle auf Basis einer visuellen Analogskala wurde die Häufigkeit und Intensität in allen Phase-2- und Phase-3-Studien mit Xeplion im Zeitverlauf als geringer eingeschätzt. Die Injektionen in den Deltamuskel wurden als etwas schmerzhafter als die entsprechenden Injektionen in den Glutealmuskel empfunden. Andere Reaktionen an der Injektionsstelle waren überwiegend von leichter Intensität und gingen mit Induration (häufig), Pruritus (gelegentlich) und Knotenbildung (selten) einher.

### *Extrapyramidale Symptome (EPS)*

EPS schließt eine gepoolte Analyse der folgenden Begriffe ein: Parkinsonismus (einschließlich verstärkte Speichelsekretion, muskuloskelettale Steifheit, Parkinsonismus, vermehrter Speichelfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelanspannung, Akinesie, Steifheit der Nackenmuskulatur, Muskelsteifheit, parkinsonähnlicher Gang, anomaler Glabellareflex und parkinsonähnlicher Ruhetremor), Akathisie (einschließlich Akathisie, Ruhelosigkeit, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Dyskinesie (Dyskinesie, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie (einschließlich Dystonie, Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus) und Tremor. Es ist anzumerken, dass ein breiteres Spektrum an Symptomen aufgeführt ist, welches nicht notwendigerweise extrapyramidalen Ursprungs ist.

### *Gewichtszunahme*

In der dreizehnwöchigen Studie mit der Anfangsdosierung von 150 mg zeigte der Anteil der Prüfungsteilnehmer mit einer abnormen Gewichtszunahme von  $\geq 7\%$  einen dosisabhängigen Trend, bei einer Inzidenzrate von 5 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu Raten von 6 %, 8 % bzw. 13 % in den Xeplion-Gruppen mit 25 mg, 100 mg bzw. 150 mg.

Während der 33 Wochen dauernden Open-Label-Übergangs-/Erhaltungsphase der Studie zur langfristigen Nachbehandlung erfüllten 12 % der mit Xeplion behandelten Probanden dieses Kriterium (Gewichtszunahme von  $\geq 7\%$  von der doppelblinden Phase bis zum Endpunkt). Die mittlere Gewichtsveränderung (SD) von der Open-Label-Baseline betrug +0,7 (4,79) kg.

### *Hyperprolaktinämie*

In klinischen Studien war ein medianer Anstieg der Serum-Prolaktinwerte unter Xeplion bei den Prüfungsteilnehmern beiderlei Geschlechts zu beobachten. Unerwünschte Ereignisse, die auf einen Anstieg des Prolaktinspiegels hinweisen können (z.B. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie), wurden bei insgesamt  $< 1\%$  der Prüfungsteilnehmer berichtet.

### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten.

Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Im Allgemeinen sind Anzeichen und Symptome zu erwarten, die sich aus einer Übersteigerung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Paliperidon ergeben, d.h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie, QT-Verlängerung und extrapyramidale Symptome. Torsade de pointes und Kammerflimmern wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung von oralem Paliperidon berichtet. Im Falle einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt waren.

### Behandlung

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu beginnen, und diese soll auch eine kontinuierliche Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien umfassen. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln, wie intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder Gabe von Sympathomimetika. Im Falle von schweren extrapyramidalen Symptomen sollen Anticholinergika verabreicht werden. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle soll bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX13

Xeplion enthält ein Racemat aus (+)- und (-)-Paliperidon.

### Wirkmechanismus

Paliperidon ist ein selektiver Inhibitor monoaminerger Effekte, dessen pharmakologische Eigenschaften sich von denen klassischer Neuroleptika unterscheiden. Paliperidon bindet stark an serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- und dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Paliperidon blockiert darüber hinaus auch alpha 1-adrenerge Rezeptoren und blockiert, in geringerem Ausmaß, H<sub>1</sub>-histaminerge sowie alpha 2-adrenerge Rezeptoren. Die pharmakologische Wirkung der (+)- und (-)-Paliperidon-Enantiomere ist qualitativ und quantitativ ähnlich.

Paliperidon bindet nicht an cholinerge Rezeptoren. Obwohl Paliperidon ein starker D<sub>2</sub>-Antagonist ist, von dem angenommen wird, dass er die positiven Symptome der Schizophrenie mildert, führt es in geringerem Maße zu einer Katalepsie und Verminderung der motorischen Funktionen als klassische Neuroleptika. Der dominierende zentrale Serotonin-Antagonismus könnte die Tendenz von Paliperidon zur Auslösung extrapyramidaler Nebenwirkungen vermindern.

## Klinische Wirksamkeit

### *Akute Behandlung von Schizophrenie*

Die Wirksamkeit von Xeplion bei der akuten Behandlung von Schizophrenie wurde in vier doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (einmal 9-wöchig, dreimal 13-wöchig) mit festgelegter Dosierung bei akut rückfälligen erwachsenen Patienten in stationärer Behandlung, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Die feste Xeplion-Dosis wurde in den neunwöchigen Studien an den Tagen 1, 8 und 36 und in der 13-wöchigen Studie zusätzlich an Tag 64 verabreicht. Bei der akuten Behandlung von Schizophrenie mit Xeplion waren keine zusätzlichen oralen Antipsychotika erforderlich. Der primäre Endpunkt in Bezug auf die Wirksamkeit war definiert als die Abnahme der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS-Skala)-Werte, wie die nachfolgende Tabelle zeigt. PANSS ist eine validierte, mehrere Punkte umfassende Skala bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Die Funktionsfähigkeit wurde anhand der *Personal and Social Performance Scale* (PSP) beurteilt. Die PSP ist eine validierte Skala zur Bewertung durch den Arzt, mit der die persönlichen und sozialen Funktionsfähigkeiten in vier Bereichen gemessen werden: sozial sinnvolle Aktivitäten (Arbeiten und Lernen), persönliche und gesellschaftliche Beziehungen, Selbstversorgung sowie störendes und aggressives Verhalten.

In einer 13-wöchigen Studie (n=636) zum Vergleich von drei festgelegten Xeplion-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von 25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei Xeplion-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg/4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg Xeplion zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

Die anderen Studien zeigten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Xeplion, mit Ausnahme der 50-mg-Dosis in einer Studie (siehe folgende Tabelle).

Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala für Schizophrenie (PANSS), Gesamtwert: Änderung von Studienbeginn bis Endpunkt – LOCF für Studien R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 und R092670-PSY-3007: Population der primären Wirksamkeitsanalyse					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=160 86,8 (10,31)	n=155 86,9 (11,99)		n=161 86,2 (10,77)	n=160 88,4 (11,70)
Mittlere Änderung (SA)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-Wert (vs. Placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=132 92,4 (12,55)		n=93 89,9 (10,78)	n=94 90,1 (11,66)	n=30 92,2 (11,72)
Mittlere Änderung (SA)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-Wert (vs. Placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=125 90,7 (12,22)	n=129 90,7 (12,25)	n=128 91,2 (12,02)	n=131 90,8 (11,70)	--
Mittlere Änderung (SA)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-Wert (vs. Placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	



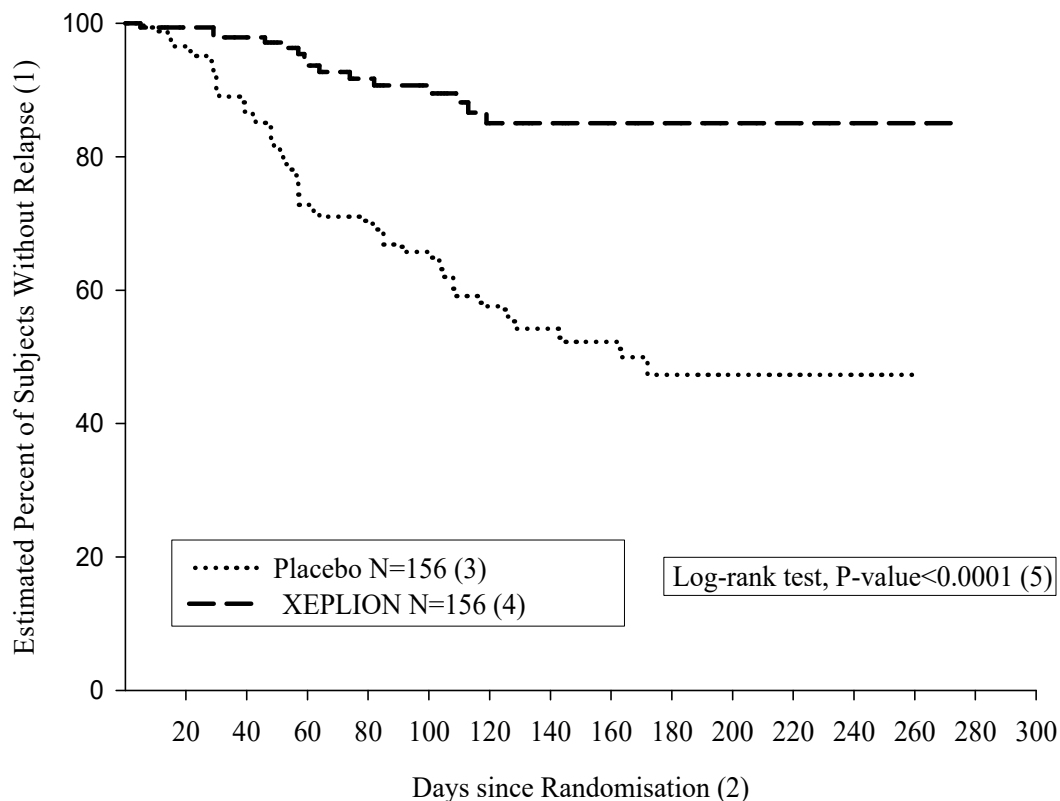
Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala für Schizophrenie (PANSS), Gesamtwert: Änderung von Studienbeginn bis Endpunkt – LOCF für Studien R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 und R092670-PSY-3007: Population der primären Wirksamkeitsanalyse					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-SCH-201</b>					
Mittlerer Ausgangswert (SA)	n=66 87,8 (13,90)		n=63 88,0 (12,39)	n=68 85,2 (11,09)	
Mittlere Änderung (SA)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-Wert (vs. Placebo)	--		0,001	< 0,0001	

\* Bei der Studie R092670-PSY-3007 wurde allen Probanden in der Xeplion-Behandlungsgruppe an Tag 1 eine Anfangsdosis von 150 mg und anschließend die zugewiesene Dosis verabreicht.

Hinweis: Eine negative Änderung des Werts zeigt eine Verbesserung an.

#### *Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive*

Die Wirksamkeit von Xeplion bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich Xeplion-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) Xeplion, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig. Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder Xeplion (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit Xeplion behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenanalysesatz)

- (1) Geschätzter prozentualer Anteil der Prüfungsteilnehmer ohne Rezidiv
- (2) Tage seit Randomisierung
- (3) Placebo N = 156
- (4) Xeplion N = 156
- (5) Log-Rank-Test, P-Wert < 0,0001

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xeplion eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $T_{max}$  von 13 Tagen allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den *Musculus deltoideus* wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den *Gluteus maximus* beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von Xeplion führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die

Gesamtexposition von Paliperidon nach der Xeplion-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer Xeplion-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoideal Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von Xeplion über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Paliperidonpalmitat nach Verabreichung von Xeplion beträgt 100 %.

Nach Anwendung von Paliperidonpalmitat kommt es zu einer Interkonversion der (+)- und (-)-Enantiomere von Paliperidon, wobei ein AUC(+)/(-)-Verhältnis von ca. 1,6 bis 1,8 erreicht wird.

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

### Biotransformation und Elimination

Eine Woche nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 1 mg schnell freisetzendem  $^{14}C$ -Paliperidon wurden 59 % der Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Dies deutet darauf hin, dass Paliperidon in der Leber nicht extensiv metabolisiert wird. Ca. 80 % der verabreichten Radioaktivität wurden im Urin und 11 % in den Fäzes wiedergefunden. *In vivo* wurden vier Stoffwechselwege identifiziert, wobei auf keinen mehr als 6,5 % der Dosis entfallen: Dealkylierung, Hydroxylierung, Dehydrogenierung und Benzisoxazol-Abspaltung. Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine mögliche Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 an der Metabolisierung von Paliperidon hindeuten, gab es *in vivo* keine Hinweise auf eine signifikante Rolle dieser Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon. Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keinen erkennbaren Unterschied zwischen extensiven Metabolisierern und langsamen Metabolisierern von CYP2D6-Substraten in Bezug auf die scheinbare Clearance von Paliperidon nach Anwendung von oralem Paliperidon. *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten keine wesentliche Hemmwirkung von Paliperidon auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Isoenzyme wie CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden.

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Paliperidon ein P-gp-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor bei hohen Konzentrationen ist. *In-vivo*-Daten liegen nicht vor, und die klinische Relevanz ist unbekannt.

### Injektion von langwirksamem Paliperidonpalmitat im Vergleich zu oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung

Xeplion ist zur Verabreichung von Paliperidon im monatlichen Zyklus bestimmt, während orales Paliperidon mit verzögerter Freisetzung täglich angewendet wird. Das anfängliche Dosierungsschema für Xeplion (150 mg/100 mg in den Deltamuskel an Tag 1/Tag 8) wurde im Hinblick auf ein schnelles Erreichen einer *Steady-State*-Konzentration von Paliperidon bei Beginn der Therapie ohne orale Ergänzung festgelegt.

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit Xeplion innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für Xeplion konnten Patienten selbst an den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde Xeplion nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung

der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Erkenntnisse vor.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

Die Disposition einer oralen Einzeldosis von 3 mg Paliperidon als Tablette mit verzögerter Freisetzung wurde an Prüfungsteilnehmern mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die Elimination des Paliperidons nahm mit reduzierter geschätzter Kreatinin-Clearance ab. Die Gesamt-Clearance von Paliperidon war bei Prüfungsteilnehmern mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion um 32 % (CrCl = 50 bis < 80 ml/min), mit mäßiger Einschränkung um 64 % (CrCl = 30 bis < 50 ml/min) und mit schwerer Einschränkung um 71 % (CrCl = 10 bis < 30 ml/min) verringert. Dies entspricht einer durchschnittlichen 1,5-, 2,6- bzw. 4,8-fachen Erhöhung der Exposition ( $AUC_{inf}$ ) im Vergleich zu gesunden Prüfungsteilnehmern. Auf Grundlage von wenigen Beobachtungen von Xeplion bei Prüfungsteilnehmern mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion und pharmakokinetischen Simulationen wird eine reduzierte Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine Anzeichen für altersspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik.

#### Body Mass Index (BMI)/Körpergewicht

Pharmakokinetische Untersuchungen mit Paliperidonpalmitat haben bei übergewichtigen oder adipösen Patienten leicht geringere (10 bis 20 %) Plasmakonzentrationen von Paliperidon als bei normalgewichtigen Patienten gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Ethnische Zugehörigkeit

In der populationspharmakokinetischen Analyse von Daten aus Studien mit oralem Paliperidon ergaben sich keine Anzeichen für ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Paliperidon nach Anwendung von Xeplion.

#### Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet.

#### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Die Auswirkung des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Paliperidon wurde mit Xeplion nicht untersucht. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat (die 1-Monats-Formulierung) und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine

Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

In Reproduktionsstudien an Ratten unter Verwendung von oralem Risperidon, welches bei der Ratte und beim Menschen extensiv in Paliperidon umgewandelt wird, wurde eine Reduktion des Geburtsgewichts und im Überleben der Nachkommen beobachtet. Nach intramuskulärer Verabreichung von Paliperidonpalmitat bei trächtigen Ratten bis zur höchsten Dosis (160 mg/kg/Tag) wurden keine Embryotoxizität oder Fehlbildungen beobachtet. Dies entspricht einer 4,1-fachen Exposition bei Menschen bei der höchsten empfohlenen Dosis von 150 mg. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernvermögen und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden.

Paliperidonpalmitat und Paliperidon waren nicht genotoxisch. In Studien an Ratten und Mäusen zur Kanzerogenität von Risperidon bei oraler Anwendung wurde eine erhöhte Häufigkeit von Hypophysenadenomen (Maus), endokrinen Pankreasadenomen (Ratte) und Brustdrüsenadenomen (beide Spezies) beobachtet. Das kanzerogene Potenzial von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat wurde an Ratten untersucht. Es wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Brustdrüsenadenokarzinomen bei weiblichen Ratten bei 10, 30 und 60 mg/kg/Monat beobachtet. Männliche Ratten zeigten eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Brustdrüsenadenomen und -karzinomen bei 30 und 60 mg/kg/Monat. Dies entspricht dem 1,2- bzw. 2,2-fachen Expositionswert bei der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen von 150 mg. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem anhaltenden Dopamin-D2-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Erkenntnisse zu Tumoren bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polysorbat 20  
Macrogol 4 000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

100 mg

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (0,72 mm × 38,1 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (0,64 mm × 25,4 mm).

### 150 mg

1,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (0,72 mm × 38,1 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (0,64 mm × 25,4 mm).

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

Packung zur Aufnahme der Behandlung:

Jede Packung enthält 1 Packung Xeplion 150 mg und 1 Packung Xeplion 100 mg.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/006

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. März 2011

Datum der Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 25 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 25 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze mit 0,25 ml  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xeplion 25 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

25 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 50 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 50 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze mit 0,5 ml  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xeplion 50 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 mg

**6. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 75 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 75 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze mit 0,75 ml  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xeplion 75 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

75 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 100 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

1 Fertigspritze mit 1 ml

2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xeplion 100 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

100 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 150 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

1 Fertigspritze mit 1,5 ml  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xeplion 150 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

150 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
PACKUNG ZUR AUFNAHME DER BEHANDLUNG  
ÄUSSERE KENNZEICHNUNG (MIT BLUE BOX INFORMATION)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Xeplion 150 mg: Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.  
Xeplion 100 mg: Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

**Depot-Injektionssuspension**

Packung zur Aufnahme der Behandlung

Jede Packung enthält 2 Fertigspritzen:

1 Fertigspritze mit 150 mg Paliperidon in 1,5 ml und 2 Kanülen

1 Fertigspritze mit 100 mg Paliperidon in 1 ml und 2 Kanülen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten

Zur intramuskulären Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 150 mg  
xeplion 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON (150 mg FERTIGSPRITZE, TEIL DER PACKUNG ZUR AUFNAHME DER BEHANDLUNG -OHNE BLUE BOX INFORMATION)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 150 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

Tag 1

1 Fertigspritze mit 1,5 ml

2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 150 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON (100 mg FERTIGSPRITZE, TEIL DER PACKUNG ZUR AUFNAHME DER BEHANDLUNG -OHNE BLUE BOX INFORMATION)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeplion 100 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4 000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

Tag 8

1 Fertigspritze mit 1 ml

2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/672/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

xeplion 100 mg

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



**Gebrauchsinformation: Informationen für Anwender**  
**Xeplion 25 mg Depot-Injektionssuspension**  
**Xeplion 50 mg Depot-Injektionssuspension**  
**Xeplion 75 mg Depot-Injektionssuspension**  
**Xeplion 100 mg Depot-Injektionssuspension**  
**Xeplion 150 mg Depot-Injektionssuspension**

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Xeplion und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xeplion beachten?
3. Wie ist Xeplion anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xeplion aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Xeplion und wofür wird es angewendet?**

Xeplion enthält den Wirkstoff Paliperidon, der zur Klasse der antipsychotischen Arzneimittel gehört und zur Erhaltungstherapie gegen die Symptome der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet wird, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt sind.

Wenn Sie in der Vergangenheit auf Paliperidon oder Risperidon angesprochen haben und Ihre Symptome leicht bis mittelschwer sind, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Xeplion ohne vorherige Einstellung auf Paliperidon oder Risperidon beginnen.

Schizophrenie ist eine Erkrankung mit so genannten Positiv- und Negativsymptomen. „Positiv“ bezeichnet Symptome, die normalerweise nicht vorkommen. Personen mit Schizophrenie können zum Beispiel Stimmen hören oder Dinge sehen, die nicht existieren (Halluzination), Dinge glauben, die nicht der Wahrheit entsprechen (Wahnvorstellungen), oder anderen gegenüber ungewöhnlich misstrauisch sein. Als „Negativ“ wird das Fehlen von Verhaltensweisen oder Gefühlen bezeichnet, die normalerweise vorhanden sind. Eine Person mit Schizophrenie kann zum Beispiel zurückgezogen erscheinen und emotional überhaupt nicht reagieren oder Schwierigkeiten haben, sich klar und deutlich auszudrücken. Betroffene können sich auch niedergeschlagen, ängstlich, schuldig oder angespannt fühlen.

Xeplion kann helfen, die Symptome Ihrer Krankheit zu lindern und das erneute Auftreten Ihrer Symptome zu verhindern.

### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xeplion beachten?**

**Xeplion darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Paliperidon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

- wenn Sie allergisch gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Xeplion anwenden.

Dieses Arzneimittel wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. Jedoch können ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen, ähnlichen Arzneimitteln behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle oder ein erhöhtes Sterberisiko haben (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Alle Arzneimittel haben Nebenwirkungen, und einige Nebenwirkungen dieses Arzneimittels können die Beschwerden anderer Krankheiten verstärken. Daher sollten Sie mit Ihrem Arzt über die folgenden Krankheiten sprechen, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können:

- wenn Sie die Parkinson-Krankheit haben
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben
- wenn Sie wissen, dass Sie in der Vergangenheit eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen hatten (dies kann durch andere Arzneimittel verursacht worden sein, oder andere Ursachen gehabt haben)
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) hatten
- wenn Sie aufgrund einer Herzerkrankung oder einer Behandlung von Herzerkrankungen zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie nach einem plötzlichen Aufstehen oder Aufsetzen niedrigen Blutdruck haben
- wenn Sie an Epilepsie leiden
- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie Leberprobleme haben
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körpertemperatur zu regulieren oder ein Überhitzen des Körpers zu kontrollieren
- wenn Sie anomal hohe Blutwerte des Hormons Prolaktin haben oder wenn Sie an einem möglicherweise prolaktinabhängigen Tumor leiden
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil antipsychotische Arzneimittel mit der Bildung von Blutgerinnseln in Zusammenhang gebracht wurden.

Wenn Sie einen dieser Zustände aufweisen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt/ Ihrer Ärztin, da er/sie Ihre Dosierung vielleicht anpassen oder Sie eine Zeit lang beobachten möchte.

Ihr Arzt kann möglicherweise die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen überprüfen, da bei Patienten, die dieses Arzneimittel anwenden, sehr selten eine gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen benötigt werden, beobachtet wurde.

Selbst wenn Sie früher Paliperidon oder Risperidon zum Einnehmen vertragen haben, können in seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten, nachdem Sie Xeplion-Injektionen erhalten haben. Suchen Sie sofort medizinische Hilfe auf, wenn Sie einen Ausschlag, Schwellung des Rachens, Juckreiz oder Atemprobleme bekommen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein können.

Dieses Arzneimittel kann zu einer Gewichtszunahme führen. Eine erhebliche Gewichtszunahme kann Ihre Gesundheit gefährden. Ihr Arzt sollte regelmäßig Ihr Gewicht überprüfen.

Weil Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) oder die Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes mellitus bei Patienten, die dieses Arzneimittel anwenden, beobachtet wurde, sollte Ihr Arzt auf Anzeichen eines erhöhten Blutzuckerspiegels achten. Bei Patienten mit vorbestehenden Diabetes mellitus sollte der Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Da dieses Arzneimittel das Auftreten von Erbrechen reduzieren kann, besteht die Möglichkeit, dass die normale Reaktion des Körpers auf die Verdauung giftiger Substanzen oder andere medizinische Zustände verdeckt wird.

Während einer Operation am Auge wegen einer Linsentrübung (Katarakt, grauer Star) kann es vorkommen, dass sich die Pupille (der schwarze Kreis in der Mitte des Auges) nicht wie erforderlich erweitert. Auch kann die Iris (der farbige Teil des Auges) während der Operation erschlaffen, was zu einer Schädigung des Auges führen kann. Wenn bei Ihnen eine Operation am Auge geplant ist, informieren Sie unbedingt Ihren Augenarzt darüber, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel ist nicht für Personen unter 18 Jahren geeignet.

### **Anwendung von Xeplion zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bei Kombination mit Carbamazepin (einem Antiepileptikum und Stimmungsstabilisierer) kann eine Dosisänderung Ihres Arzneimittels erforderlich sein.

Da dieses Arzneimittel seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln wie anderen psychiatrischen Arzneimitteln, Opioiden, Antihistaminika und Schlafmitteln zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

Da dieses Arzneimittel den Blutdruck senken kann, ist bei einer Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln Vorsicht geboten.

Dieses Arzneimittel kann die Wirkung von Arzneimitteln gegen die Parkinson-Krankheit und das Restless-Legs-Syndrom (z. B. Levodopa) vermindern.

Dieses Arzneimittel kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die die gleiche Wirkung zeigen, umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika.

Wenn Sie zu Krampfanfällen neigen, können diese bei Anwendung dieses Arzneimittels vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika.

Xeplion soll in Kombination mit Arzneimitteln, die die Aktivität des zentralen Nervensystems erhöhen (Psychostimulanzien wie Methylphenidat) mit Vorsicht angewendet werden.

### **Anwendung von Xeplion zusammen mit Alkohol**

Es sollte kein Alkohol getrunken werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn,

dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart. Bei neugeborenen Babys von Müttern, die Paliperidon im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder –schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Dieses Arzneimittel kann mit der Muttermilch an den Säugling abgegeben werden und dem Säugling schaden. Daher sollten Sie nicht stillen, solange Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Schwindel, extreme Müdigkeit und Sehstörungen können während der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten (siehe Abschnitt 4). Dies sollte bedacht werden, wenn volle Aufmerksamkeit erforderlich ist, z.B. beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen.

### **Xeplion enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Xeplion anzuwenden?**

Dieses Arzneimittel wird von Ihrem Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie Ihre nächste Injektion benötigen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten.

Sie erhalten die erste (150 mg) und zweite (100 mg) Injektion dieses Arzneimittels in den Oberarm in einem Abstand von ca. 1 Woche. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg) entweder in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel.

Wenn Ihr Arzt bei Ihnen von einer lang-wirksamen Risperidon-Injektion zu diesem Arzneimittel wechselt, erhalten Sie an dem Tag, an dem Ihre nächste Injektion geplant ist, die erste Injektion dieses Arzneimittels (zwischen 25 mg und 150 mg) entweder in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg) entweder in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel.

Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen monatlichen Injektion erhöhen oder verringern.

### Patienten mit Nierenproblemen

Ihr Arzt wird vielleicht die Dosis dieses Arzneimittels aufgrund Ihrer Nierenfunktion ändern. Wenn Sie leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

### Ältere Patienten

Ihr Arzt wird vielleicht die Dosis dieses Arzneimittels herabsetzen, wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist. Wenn Sie älter sind und leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen.

### **Wenn Sie mehr Xeplion erhalten haben als Sie benötigen**

Da dieses Arzneimittel unter medizinischer Aufsicht verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine zu hohe Dosis erhalten.

Bei Patienten, die zu viel Paliperidon erhalten haben, können folgende Beschwerden auftreten: Benommenheit oder Sedierung, schneller Herzschlag, niedriger Blutdruck, abnormes EKG oder langsame oder ungewöhnliche Bewegungen von Gesicht, Körper, Armen oder Beinen.

### **Wenn Sie die Anwendung von Xeplion abbrechen**

Wenn Sie keine Injektionen mehr erhalten, endet die Wirkung des Arzneimittels. In diesem Fall können die Symptome zurückkehren. Setzen Sie dieses Arzneimittel daher nur ab, wenn Sie von Ihrem Arzt dazu aufgefordert werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie:**

- Blutgerinnsel in den Venen entwickeln, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen des Beines), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.
- Demenz haben und bei Ihnen plötzlich eine Veränderung Ihres geistigen Zustands auftritt oder Sie ein plötzliches Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite, oder eine undeutliche Sprache, selbst nur kurzfristig, entwickeln. Dies können Hinweise auf einen Schlaganfall sein.
- Fieber, Muskelsteifheit, Schweißausbrüche oder eine Bewusstseinsminderung (eine Erkrankung, die "Malignes Neuroleptisches Syndrom" genannt wird) bemerken. Eine sofortige medizinische Behandlung könnte erforderlich sein.
- männlich sind und bei Ihnen eine langanhaltende oder schmerzhaftere Erektion auftritt. Dies wird Priapismus genannt. Eine sofortige medizinische Behandlung könnte erforderlich sein.
- unwillkürliche, rhythmische Bewegungen der Zunge, des Mundes oder im Gesicht bemerken. Ein Absetzen von Paliperidon kann erforderlich sein.
- schwere allergische Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') entwickeln. Selbst wenn Sie früher Risperidon zum Einnehmen oder Paliperidon zum Einnehmen vertragen haben, können in seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten, nachdem Sie Paliperidon-Injektionen erhalten haben.
- eine Operation am Auge planen. Informieren Sie unbedingt Ihren Augenarzt, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden. Während einer Operation am Auge wegen einer Linsentrübung (Katarakt, grauer Star) kann es vorkommen, dass die Iris (der farbige Teil des Auges) während der Operation erschlafft (genannt „Floppy Iris Syndrom“), was zu einer Schädigung des Auges führen kann.
- wissen, dass Sie eine gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen haben, die zur Bekämpfung von Infektionen in Ihrem Blut benötigt werden.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

### **Sehr häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten.

### **Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- allgemeine Erkältungssymptome, Harnwegsinfektion, grippeähnliches Gefühl
- Xeplion kann zu einer Erhöhung Ihrer Werte des Hormons „Prolaktin“ – nachgewiesen bei einem Bluttest – führen (dies kann Symptome hervorrufen, muss aber nicht). Wenn Symptome eines hohen Prolaktinwertes auftreten, können sie bei Männern ein Anschwellen der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere

sexuelle Funktionsstörungen einschließen. Bei Frauen können sie Brustbeschwerden, Milchabsonderung aus den Brüsten, Ausbleiben einzelner Monatsblutungen oder andere Probleme mit Ihrem Zyklus einschließen

- hoher Blutzuckerspiegel, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit
- Reizbarkeit, Depression, Angst
- Parkinsonismus: Dieser Zustand kann langsame oder gestörte Bewegungen, Gefühl von steifen oder festen Muskeln (dies macht Ihre Bewegungen ruckartig) und manchmal sogar ein Gefühl des „Einfrierens“ und dann Wiederbeginn von Bewegungen einschließen. Andere Anzeichen für Parkinsonismus schließen einen langsamen, schlurfenden Gang, ein Zittern in Ruhe, verstärkte Speichelabsonderung und/oder vermehrten Speichelfluss sowie einen Verlust der Ausdrucksfähigkeit des Gesichts ein.
- Ruhelosigkeit, sich schläfrig fühlen oder unaufmerksam sein
- Dystonie: Dies ist ein Zustand, der langsame oder anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktionen einschließt. Dies kann jeden Teil des Körpers betreffen (was zu einer anomalen Körperhaltung führen kann), allerdings betrifft Dystonie oft Teile des Gesichts einschließlich anomaler Bewegungen der Augen, des Mundes, der Zunge oder des Kiefers.
- Schwindel
- Dyskinesie: Dies ist ein Zustand, der unwillkürliche Muskelbewegungen einschließt und wiederholte, krampfartige oder windende Bewegungen oder Zuckungen einschließen kann.
- Tremor (Zittern)
- Kopfschmerzen
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck
- Husten, verstopfte Nase
- Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Verdauungsstörung, Zahnschmerzen
- erhöhte Leber-Transaminasen in Ihrem Blut
- Knochen- oder Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Aufhören der Monatsblutungen
- Fieber, Schwäche, Erschöpfung (Müdigkeit)
- eine Reaktion an der Injektionsstelle einschließlich Juckreiz, Schmerzen oder Schwellung.

**Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen**

- Lungenentzündung, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Nasennebenhöhlenentzündung, Blasenentzündung, Ohrinfektion, Pilzinfektion der Nägel, Mandelentzündung, Hautinfektion
- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen, die Sie vor Infektionen schützen, Blutarmut
- allergische Reaktion
- Diabetes oder Verschlimmerung eines Diabetes, erhöhtes Insulin (ein Hormon zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels) in Ihrem Blut
- gesteigerter Appetit
- Appetitverlust, der zu einer Mangelernährung und zu einer Verringerung des Körpergewichts führt
- erhöhte Bluttriglyzeride (ein Fett), Anstieg des Cholesterinspiegels in Ihrem Blut
- Schlafstörungen, Erregungszustand (Manie), verminderter sexueller Antrieb, Nervosität, Alpträume
- tardive Dyskinesie (unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen Ihres Gesichts, Ihrer Zunge oder anderer Teile Ihres Körpers). Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie unwillkürliche rhythmische Bewegungen der Zunge, des Mundes und Gesichts erleben. Ein Absetzen dieses Arzneimittels kann notwendig sein.
- Ohnmachtsanfall, andauernder Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile, Schwindel beim Aufstehen, Störung der Aufmerksamkeit, Sprachstörungen, Verlust des Geschmacksinns oder anomales Geschmacksempfinden, vermindertes Empfinden der Haut für Schmerz und Berührung, ein Gefühl von Kribbeln, Stechen oder Taubheit der Haut
- verschwommenes Sehen, Augeninfektion oder Bindehautentzündung, trockenes Auge

- Gefühl, sich zu drehen (Vertigo), Ohrgeräusche, Ohrenschmerzen
- eine Unterbrechung der Reizleitung zwischen den oberen und unteren Teilen des Herzens, anomale elektrische Reizleitung des Herzens, Verlängerung des QT-Intervalls Ihres Herzens, schneller Herzschlag nach dem Aufstehen, langsamer Herzschlag, anomale elektrische Ableitung des Herzens (Elektrokardiogramm oder EKG), ein flatteriges oder pochendes Gefühl in Ihrem Brustkorb (Palpitationen)
- niedriger Blutdruck, niedriger Blutdruck beim Aufstehen (daher können sich einige Personen, die dieses Arzneimittel anwenden, beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen, Nasenbluten
- Bauchbeschwerden, Magen- oder Darminfektion, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit
- übermäßige Blähungen
- erhöhte GGT (ein Leberenzym, das Gamma-Glutamyltransferase genannt wird) in Ihrem Blut, erhöhte Leberenzyme in Ihrem Blut
- Nesselsucht, Juckreiz, Hautausschlag, Haarausfall, Ekzem, trockene Haut, Hautrötung, Akne, Eiteransammlung unter der Haut
- ein Anstieg der CPK (Kreatininphosphokinase) in Ihrem Blut, eines Enzyms, das manchmal bei Muskelschäden freigesetzt wird
- Muskelkrämpfe, Gelenksteifheit, Muskelschwäche
- Urininkontinenz, häufiges Urinieren, Schmerzen beim Urinieren
- Erektionsprobleme, Ejakulationsstörung, Ausbleiben einzelner Monatsblutungen oder andere Probleme mit Ihrem Zyklus (Frauen), Brustbildung bei Männern, sexuelle Funktionsstörungen, Brustschmerzen, Milchabsonderung aus den Brüsten
- Schwellung des Gesichts, Mundes, der Augen oder Lippen, Schwellung des Körpers, der Arme oder Beine
- eine Erhöhung der Körpertemperatur
- eine Veränderung in Ihrer Art zu gehen
- Brustkorbschmerzen, Brustkorbbeschwerden, Unwohlsein
- Verhärtung der Haut
- Sturzneigung.

**Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen**

- Augeninfektion
- durch Milben hervorgerufene Hautentzündung, schuppige, juckende (Kopf-)Haut
- erhöhte Anzahl von Eosinophilen (bestimmte Art von weißen Blutkörperchen) in Ihrem Blut
- verminderte Anzahl der Blutplättchen (Blutzellen, die helfen, eine Blutung zu stoppen)
- Kopfwackeln
- ungenügende Ausschüttung eines Hormons, das die Urinmenge kontrolliert
- Zucker im Urin
- lebensgefährliche Komplikationen eines unkontrollierten Diabetes
- niedriger Blutzuckerspiegel
- verstärktes Trinken von Wasser
- keine Bewegungen oder Reaktionen im wachen Zustand (Katatonie)
- Verwirrtheit
- Schlafwandeln
- Emotionslosigkeit
- Orgasmusunfähigkeit
- Malignes Neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Einschränkung oder Verlust des Bewusstseins, hohes Fieber und schwere Muskelsteifheit), Probleme mit den Blutgefäßen im Gehirn einschließlich plötzlicher Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall oder „kleiner“ Schlaganfall), unempfindlich für Reize, Bewusstlosigkeit, Bewusstseins Einschränkung, Krämpfe (Anfälle), Gleichgewichtsstörung
- anomale Koordination
- Glaukom (erhöhter Augeninnendruck)

- Probleme mit der Bewegung Ihrer Augen, Augenrollen, Überempfindlichkeit der Augen gegenüber Licht, verstärkter Tränenfluss, Rötung der Augen
- Vorhofflimmern (ein anomaler Herzrhythmus), unregelmäßiger Herzschlag
- Blutgerinnsel in der Lunge, die Brustschmerzen und Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.
- Blutgerinnsel in den Venen, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen des Beines). Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.
- Erröten
- Atemschwierigkeiten während des Schlafens (Schlaf-Apnoe)
- Lungenstauung, Verengung der Atemwege
- knisternde Lungengeräusche, Keuchen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, geschwollene Zunge, Stuhlinkontinenz, sehr harter Stuhl
- eine Blockierung im Darm
- aufgesprungene Lippen
- durch Arzneimittel verursachter Hautausschlag, Verdickung der Haut, Schuppen
- Zerstörung von Muskelfasern und Schmerzen in den Muskeln (Rhabdomyolyse)
- Gelenkschwellung
- Unfähigkeit zu urinieren
- Brustbeschwerden, Vergrößerung Ihrer Brustdrüsen, Brustvergrößerung
- vaginaler Ausfluss
- Priapismus (eine anhaltende Erektion, wodurch ein chirurgisches Eingreifen erforderlich sein kann)
- sehr niedrige Körpertemperatur, Schüttelfrost, Durstgefühl
- Symptome von Arzneimittel-Entzug
- Ansammlung von Eiter durch eine Infektion an der Injektionsstelle, tiefgehende Hautinfektion, eine Zyste an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle.

**Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar**

- gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen in Ihrem Blut benötigt werden
- schwere allergische Reaktion, die durch Fieber, Schwellung von Mund, Gesicht, Lippen oder Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Abfall des Blutdrucks gekennzeichnet ist
- gefährlich übermäßige Aufnahme von Wasser
- schlafbezogene Essstörung
- Koma durch unkontrollierten Diabetes
- verminderte Sauerstoffversorgung in Teilen Ihres Körpers (wegen vermindertem Blutfluss)
- schnelle, flache Atmung, Lungenentzündung, die durch Einatmen von Nahrung verursacht wird, Stimmstörung
- Aufhören der Darmbewegungen, was zur Blockierung im Darm führt
- Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht)
- schwerer oder lebensbedrohlicher Hautausschlag mit Blasenbildung und Ablösen der Haut, der in und um den Mund, die Nase, Augen und Geschlechtsorgane beginnen kann und sich dann auf andere Bereiche des Körpers ausbreiten kann (Steven-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse)
- schwere allergische Reaktion mit Schwellung, die den Rachen betreffen und zu Schwierigkeiten beim Atmen führen kann
- Verfärbung der Haut
- anomale Körperhaltung
- bei neugeborenen Babys von Müttern, die Xeplion während der Schwangerschaft angewendet haben, können Nebenwirkungen des Arzneimittels und/oder Entzugssymptome wie Reizbarkeit, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, Zittern, Schläfrigkeit, Atembeschwerden oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme auftreten



- ein Absinken der Körpertemperatur
- abgestorbene Hautzellen an der Injektionsstelle und Geschwür an der Injektionsstelle.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Xeplion aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Xeplion enthält**

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede Xeplion 25 mg-Fertigspritze enthält 39 mg Paliperidonpalmitat in 0,25 ml.

Jede Xeplion 50 mg-Fertigspritze enthält 78 mg Paliperidonpalmitat in 0,5 ml.

Jede Xeplion 75 mg-Fertigspritze enthält 117 mg Paliperidonpalmitat in 0,75 ml.

Jede Xeplion 100 mg-Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat in 1 ml.

Jede Xeplion 150 mg-Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat in 1,5 ml.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4 000

Citronensäure-Monohydrat

Dinatriumhydrogenphosphat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### **Wie Xeplion aussieht und Inhalt der Packung**

Xeplion ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

Packung zur Aufnahme der Behandlung:

Jede Packung enthält 1 Packung Xeplion 150 mg und 1 Packung Xeplion 100 mg.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse  
Belgien

**Hersteller**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111

**Eesti**

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

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

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

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**Polska**

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

**France**

Janssen-Cilag  
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
C/o Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

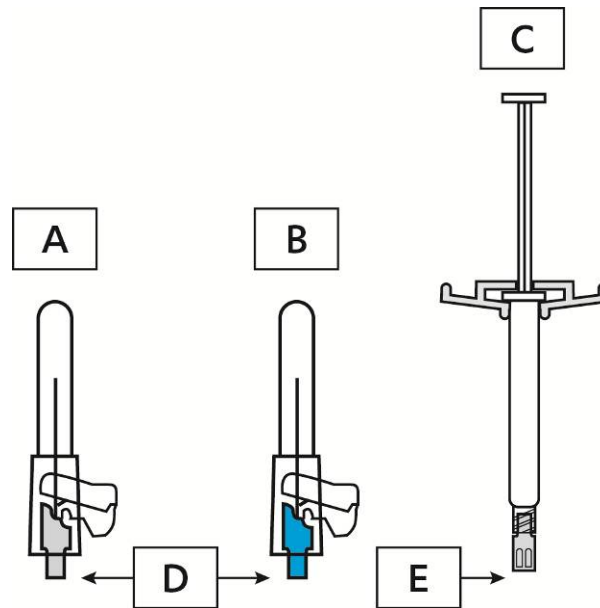
**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt und sollten vom Arzt oder medizinischen Fachpersonal im Zusammenhang mit der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) gelesen werden.**

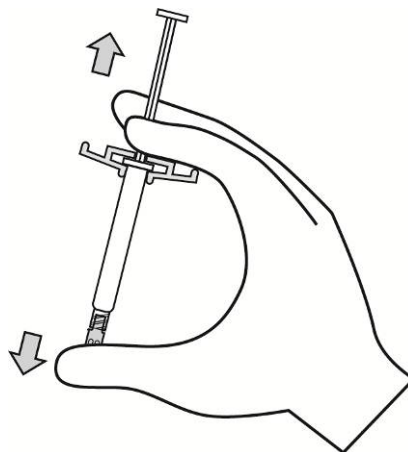
Die Depot-Injektionssuspension ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie muss vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdkörper untersucht werden. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht frei von sichtbaren Fremdkörpern ist.

Die Packung enthält eine Fertigspritze und zwei Sicherheitskanülen (eine 1,5-Zoll-Kanüle 22 G [38,1 mm × 0,72 mm] und eine 1-Zoll-Kanüle 23 G [25,4 mm × 0,64 mm]) zur intramuskulären Injektion. Xeplion ist auch als Packung zur Aufnahme der Behandlung mit zwei Fertigspritzen (150 mg und 100 mg) und zwei zusätzlichen Sicherheitskanülen verfügbar.



- (A) 22 G x 1,5" (graue Farbkodierung)
- (B) 23 G x 1" (blaue Farbkodierung)
- (C) Fertigspritze
- (D) Farbkodierung
- (E) Spitzenkappe

1. Die Spritze mindestens 10 Sekunden lang kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.



2. Die geeignete Kanüle auswählen.

Die erste Anfangsdosis von Xeplion (150 mg) muss an Tag 1 in den DELTOIDALEN Muskel mit der Kanüle für die DELTOIDALE Injektion verabreicht werden. Die zweite Anfangsdosis von Xeplion (100 mg) muss eine Woche später (Tag 8) ebenfalls in den DELTOIDALEN Muskel mit der Kanüle für die DELTOIDALE Injektion verabreicht werden.

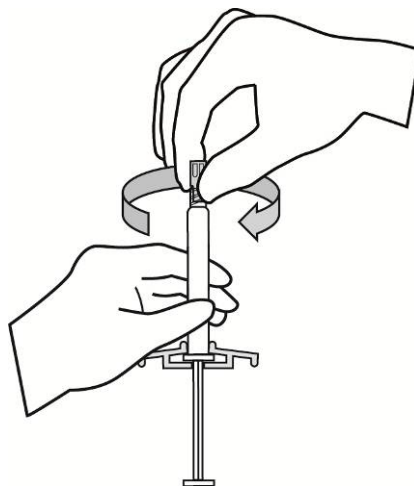
Wenn der Patient von einer lang-wirksamen Risperidon-Injektion auf Xeplion umgestellt wird, kann die erste Injektion von Xeplion (zwischen 25 mg und 150 mg) mit der entsprechenden Kanüle entweder in den DELTOIDALEN oder GLUTEALEN Muskel zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion geplant ist.

Anschließend kann die monatliche Erhaltungsdosis mit der entsprechenden Kanüle entweder in den DELTOIDALEN oder GLUTEALEN Muskel erfolgen.

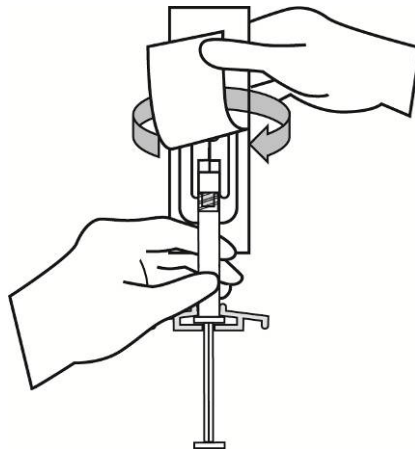
Zur DELTOIDALEN Injektion bei Patienten mit einem Gewicht < 90 kg die 1-Zoll-Kanüle **23 G** (25,4 mm × 0,64 mm, **blaue** Farbkodierung) und bei Patienten ≥ 90 kg die 1,5-Zoll-Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

Zur GLUTEALEN Injektion die 1,5-Zoll- Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

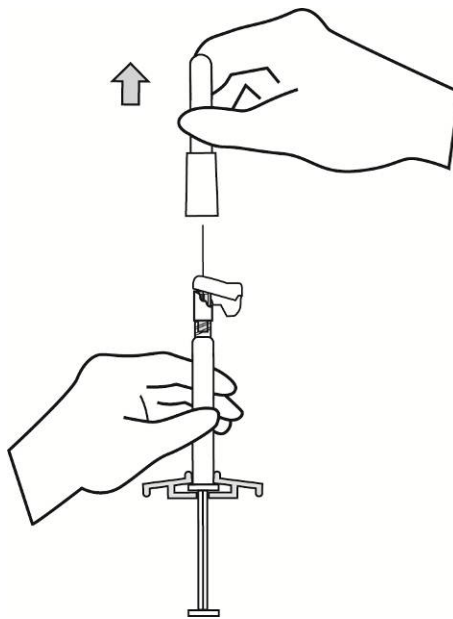
3. Die Spritze mit der Spitzenkappe nach oben halten und die Gummi-Spitzenkappe mit einer leichten Drehbewegung entfernen.



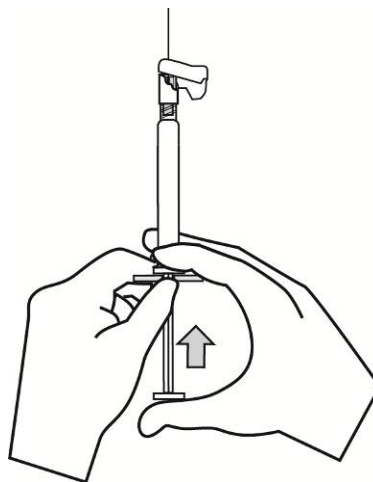
4. Die Blisterpackung mit der Sicherheitskanüle halb öffnen. Mit der Kunststoffolie die Schutzkappe der Kanüle greifen. Die Spritze mit der Spritzenspitze nach oben halten. Befestigen Sie die Sicherheitskanüle mit einer leichten Drehbewegung an der Spritze, um ein Brechen oder eine Beschädigung der Farbkodierung am Kanülenansatz zu vermeiden. Prüfen Sie vor der Anwendung immer auf Anzeichen einer Beschädigung oder Undichtigkeit.



5. Die Schutzkappe gerade von der Kanüle abziehen. Die Schutzkappe dabei nicht drehen, da sich die Kanüle andernfalls von der Spritze lösen kann.



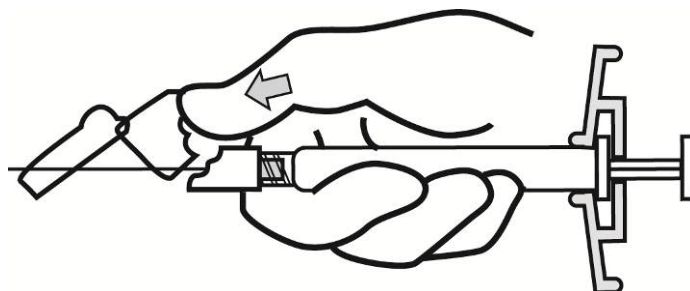
6. Die Spritze mit der befestigten Kanüle aufrecht halten. Entfernen Sie Luft aus der Spritze durch vorsichtiges Heraufdrücken des Spritzenkolbens.



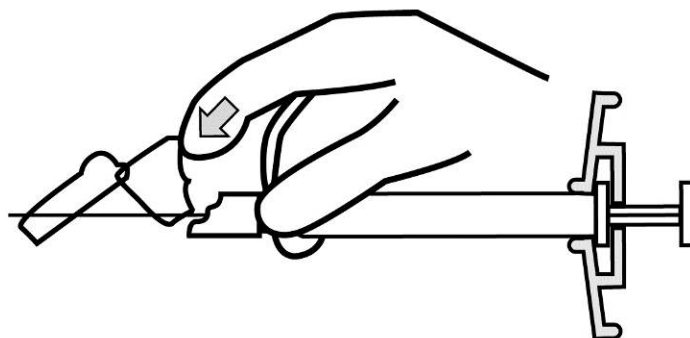
7. Injizieren Sie den gesamten Inhalt langsam, tief intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel des Patienten. **Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.**

8. Nach Abschluss der Injektion das Kanülen-Schutz-System mit dem Daumen oder Finger einer Hand (8a, 8b) oder einer flachen Oberfläche (8c) aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören. Die Spritze mit der Kanüle ordnungsgemäß entsorgen.

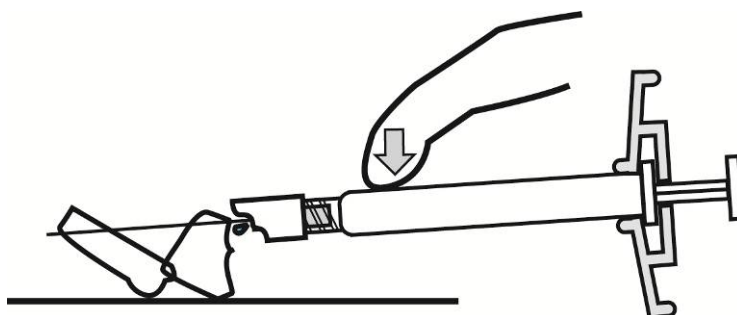
8a



8b



8c



Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.