

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
Xeplion 50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
Xeplion 75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
Xeplion 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
Xeplion 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### 25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 39 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 25 mg paliperidon, in 0,25 ml.

### 50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 78 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 50 mg paliperidon, in 0,5 ml.

### 75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 117 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 75 mg paliperidon, in 0,75 ml.

### 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 156 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 100 mg paliperidon, in 1 ml.

### 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 234 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 150 mg paliperidon, in 1,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Xeplion is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die reeds gestabiliseerd zijn met paliperidon of risperidon.

In een selectieve groep patiënten met schizofrenie en een eerdere respons op oraal paliperidon of risperidon kan Xeplion worden gebruikt zonder voorafgaande stabilisatie op een orale behandeling, als de psychotische symptomen mild tot matig zijn en een langwerkende injecteerbare behandeling vereist is.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De aanbevolen startdosis van Xeplion is 150 mg op behandeldag 1 en 100 mg één week later (dag 8), beide toegediend in de deltapier om snel therapeutische concentraties te bereiken (zie rubriek 5.2). De derde dosis dient één maand na de tweede startdosis te worden toegediend. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 75 mg; sommige patiënten kunnen baat hebben bij een hogere of lagere dosis binnen het aanbevolen bereik van 25 tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt. Voor patiënten met overgewicht of voor obese patiënten kunnen doses in het bovenste deel van het aanbevolen bereik nodig zijn (zie rubriek 5.2). Na de tweede startdosis kunnen de maandelijkse onderhoudsdoses worden toegediend in de delta- of in de bilspier.

De onderhoudsdosis kan maandelijks worden aangepast. Bij het aanpassen van de dosis moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte van Xeplion (zie rubriek 5.2), aangezien het volledige effect van onderhoudsdoses mogelijk pas na een paar maanden duidelijk wordt.

#### *Overschakelen van oraal paliperidon met verlengde afgifte of oraal risperidon op Xeplion*

Xeplion moet worden gestart zoals hierboven beschreven aan het begin van rubriek 4.2. Bij een maandelijkse onderhoudsbehandeling met Xeplion kunnen patiënten die eerder stabiel waren op verschillende doses paliperidon tabletten met verlengde afgifte, een gelijkwaardige steady-stateblootstelling bereiken door middel van injectie. De onderhoudsdoses van Xeplion die nodig zijn om een gelijkwaardige steady-stateblootstelling te bereiken, zijn als volgt:

<b>Doses paliperidon tabletten met verlengde afgifte en doses Xeplion nodig om een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state te bereiken</b>	
<b>Eerdere dosis paliperidon tablet met verlengde afgifte</b>	<b>dosis Xeplion-injectie</b>
3 mg per dag	25-50 mg maandelijks
6 mg per dag	75 mg maandelijks
9 mg per dag	100 mg maandelijks
12 mg per dag	150 mg maandelijks

Het eerder gebruik van oraal paliperidon of oraal risperidon kan worden stopgezet op het moment dat de behandeling met Xeplion wordt ingesteld. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij geleidelijke stopzetting. Enkele patiënten die van hogere orale doses paliperidon (bijv. 9-12 mg per dag) overstappen op injecties met Xeplion in de bilspier, kunnen tijdens de eerste 6 maanden na het overstappen een lagere plasmablootstelling hebben. Daarom kan als alternatief worden overwogen om gedurende de eerste 6 maanden de injecties in de bovenarm te geven.

#### *Overschakelen van langwerkende risperidoninjectie op Xeplion*

Bij het overschakelen van patiënten van langwerkende risperidoninjectie moet de behandeling met Xeplion ingesteld worden op het moment van de volgende, geplande injectie. Injecties met Xeplion moeten vervolgens maandelijks worden toegediend. Het startschema van 1 week met de intramusculaire injecties (op dag 1 en dag 8) zoals beschreven in rubriek 4.2 is niet nodig. Patiënten die eerder gestabiliseerd waren op verschillende doses langwerkende risperidoninjectie kunnen een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state bereiken tijdens de onderhoudsbehandeling met maandelijkse doses Xeplion volgens het onderstaande schema:

<b>Doses risperidon langwerkende injectie en doses Xeplion nodig om een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state te bereiken</b>	
<b>Eerdere dosis risperidon langwerkende injectie</b>	<b>dosis Xeplion-injectie</b>
25 mg om de 2 weken	50 mg maandelijks
37,5 mg om de 2 weken	75 mg maandelijks

<b>Doses risperidon langwerkende injectie en doses Xeplion nodig om een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state te bereiken</b>	
<b>Eerdere dosis risperidon langwerkende injectie</b>	<b>dosis Xeplion-injectie</b>
50 mg om de 2 weken	100 mg maandelijks

Het stoppen met antipsychotica moet gebeuren overeenkomstig bijbehorende productinformatie. Als het gebruik van Xeplion wordt stopgezet, moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte. De noodzaak van het voortzetten van het gebruik van geneesmiddelen voor reeds bestaande extrapyramidale symptomen (EPS) moet periodiek worden geëvalueerd.

### Gemiste doses

#### *Vermijden van gemiste doses*

Er wordt aanbevolen de tweede startdosis Xeplion één week na de eerste dosis toe te dienen. Om te vermijden dat een toediening wordt gemist is het mogelijk de tweede dosis 4 dagen vóór of na het tijdstip van één week later (dag 8) toe te dienen. Aanbevolen wordt de derde en volgende injecties maandelijks na de startbehandeling toe te dienen. Om het missen van deze maandelijkse dosis te vermijden, is het mogelijk om de injectie maximaal 7 dagen vóór of na het maandelijkse tijdstip toe te dienen.

Als de beoogde datum voor de tweede Xeplion-injectie (dag  $8 \pm 4$  dagen) wordt gemist, hangt het aanbevolen nieuwe startschema af van de tijdsduur die is verstreken sinds de eerste injectie aan de patiënt is toegediend.

#### *Gemiste tweede startdosis (< 4 weken na eerste injectie)*

Als er minder dan 4 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie, dient de tweede injectie van 100 mg zo snel mogelijk in de deltaspier toegediend te worden. Een derde Xeplion-injectie van 75 mg, in de deltaspier of in de bilspier, moet 5 weken na de eerste injectie worden toegediend (ongeacht het moment van toediening van de tweede injectie). Daarna dient de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg te worden gevolgd, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste tweede startdosis (4-7 weken na eerste injectie)*

Als er 4 tot 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, wordt de toediening met twee injecties van 100 mg als volgt hervat:

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier
2. een week daarna een volgende injectie in de deltaspier
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste tweede startdosis (> 7 weken na eerste injectie)*

Als er meer dan 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Xeplion.

#### *Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (1 maand tot 6 weken)*

Na de start bestaat de aanbevolen cyclus voor Xeplion uit maandelijkse injecties. Als er minder dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie, dan moet de dosis waarop de patiënt gestabiliseerd was zo snel mogelijk worden toegediend, gevolgd door maandelijkse injecties.

#### *Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 weken tot 6 maanden)*

Als er meer dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie Xeplion, wordt het volgende geadviseerd:

#### *Voor patiënten die gestabiliseerd zijn op doses van 25 tot 100 mg*

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier met dezelfde dosis als waarop de patiënt reeds gestabiliseerd was

2. een week later (dag 8) een volgende injectie in de deltaspier (dezelfde dosis)
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Voor patiënten die zijn gestabiliseerd op 150 mg*

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier met een dosis van 100 mg
2. een week later (dag 8) een volgende injectie in de deltaspier met een dosis van 100 mg
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 maanden)*

Als er meer dan 6 maanden zijn verstreken sinds de laatste injectie met Xeplion, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Xeplion.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

De werkzaamheid en veiligheid bij ouderen > 65 jaar zijn niet vastgesteld.

In het algemeen is de aanbevolen dosering Xeplion voor oudere patiënten met een normale nierfunctie dezelfde als voor jongere volwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn (zie *Nierinsufficiëntie* hieronder voor de dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie).

##### *Nierinsufficiëntie*

Xeplion is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 50$  tot  $< 80$  ml/min) is de aanbevolen startdosis Xeplion 100 mg op behandelingsdag 1 en 75 mg één week later, beide toegediend in de deltaspier. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 50 mg met een bereik van 25 tot 100 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de patiënt.

Xeplion wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 50$  ml/min) (zie rubriek 4.4).

##### *Leverinsufficiëntie*

Op basis van de ervaringen met oraal paliperidon is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid geboden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Xeplion bij kinderen en jongeren  $< 18$  jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Xeplion is uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik. Het mag niet op een andere wijze worden toegediend. Het moet langzaam, diep in de delta- of bilspier, worden geïnjecteerd. Elke injectie moet door een professionele zorgverlener worden toegediend. De toediening dient in één enkele injectie te gebeuren. De dosis mag niet worden verdeeld over verschillende injecties.

De startdoses van dag 1 en dag 8 moeten beide worden toegediend in de deltaspier ten einde snel de therapeutische concentratie te bereiken (zie rubriek 5.2). Na de tweede startdosis kunnen de maandelijkse onderhoudsdoses worden toegediend in de delta- of in de bilspier. Overschakelen van de bilspier naar de deltaspier (en vice versa) dient te worden overwogen als er pijn optreedt op de plaats van de injectie of als het ongemak op de plaats van de injectie niet goed wordt verdragen (zie rubriek 4.8). Daarnaast wordt geadviseerd te wisselen tussen links en rechts (zie hieronder).

Voor instructies voor het gebruik en de toediening van Xeplion, zie de bijsluiter (informatie bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

#### *Toediening in de deltaspier*

De aanbevolen naaldgrootte voor toediening van de start- en onderhoudsdoses Xeplion in de deltaspier is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Voor patiënten  $\geq 90$  kg wordt de 1½ inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm) aanbevolen. Voor patiënten  $< 90$  kg wordt de 1 inch, 23 gauge naald (25,4 mm x 0,64 mm) aanbevolen. De injecties in de deltaspier moeten afwisselend in de linker- en rechterdeltaspier worden toegediend.

#### *Toediening in de bilspier*

De aanbevolen naaldgrootte voor toediening van de onderhoudsdoses Xeplion in de bilspier is de 1½ inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm). Deze doses moeten worden toegediend in het bovenste buitenste kwadrant van de bil. De injecties in de bilspier moeten afwisselend in de linker- en rechterbilspier worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor risperidon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Gebruik bij patiënten die in een acute geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

Xeplion mag niet worden gebruikt om een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

#### QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt verondersteld dat ze het QT-interval verlengen.

#### Maligne neurolepticasyndroom

Optreden van het maligne neurolepticasyndroom (MNS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serum-creatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere klinische tekenen kunnen myoglobinerie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen omvatten. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS, moet het gebruik van paliperidon worden stopgezet.

#### Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met dopaminereceptor-antagonistische eigenschappen worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als zich tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient men te overwegen het gebruik van alle antipsychotica, inclusief paliperidon, te staken.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die tegelijkertijd psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Met Xeplion zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10.000 patiënten) tijdens de post-marketing geneesmiddelenbewaking. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden en stoppen met Xeplion dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen direct te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < 1 x 10<sup>9</sup>/l) moeten stoppen met Xeplion en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

### Overgevoeligheidsreacties

Anafylactische reacties zijn tijdens postmarketingervaring zelden gemeld bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen (zie rubrieken 4.1 en 4.8).

Als overgevoeligheidsreacties optreden, stop dan met de toediening van Xeplion; start algemeen ondersteunende maatregelen zoals klinisch aangewezen en monitor de patiënt tot de klachten en symptomen zijn verdwenen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

### Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes, inclusief diabetisch coma en ketoacidose, zijn tijdens behandeling met paliperidon gemeld. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met Xeplion dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.

### Gewichtstoename

Bij het gebruik van Xeplion is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

### Gebruik bij patiënten met prolactineafhankelijke tumoren

Onderzoek met weefselkweek suggereert dat celgroei in humane borsttumoren kan worden gestimuleerd door prolactine. Hoewel klinische en epidemiologische studies tot op heden geen duidelijk verband hebben aangetoond met de toediening van antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande tumor die mogelijk prolactineafhankelijk is.

### Orthostatische hypotensie

Door de alfablokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij sommige patiënten.

Uit gepoolde gegevens van drie placebogecontroleerde studies van zes weken en een vaste dosis orale paliperidontabletten met verlengde afgifte (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de patiënten die met oraal paliperidon werden behandeld, in vergelijking met 0,8% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. Xeplion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

### Epileptische aanvallen

Xeplion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of die andere aandoeningen hebben die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.

### Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom wordt een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie. Xeplion wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien paliperidon bij deze patiënten wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

### Ouderen met dementie

Xeplion is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Xeplion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten met dementie die risicofactoren vertonen voor een beroerte.

Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon die hieronder wordt besproken eveneens van toepassing is voor paliperidon.

### *Algehele mortaliteit*

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische studies hadden oudere patiënten met dementie die met andere atypische antipsychotica werden behandeld, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met degenen die met placebo werden behandeld. Bij de patiënten die met risperidon werden behandeld was de mortaliteit 4%, ten opzichte van 3,1% bij placebo.

### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met sommige atypische antipsychotica waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine bij patiënten met dementie, werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien. Het mechanisme dat leidt tot dit verhoogde risico is niet bekend.

### Ziekte van Parkinson en Lewy body-dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze Xeplion voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met Lewy-body-dementie (LBD), aangezien er bij beide groepen patiënten een verhoogd risico voor het maligne neurolepticasyndroom en een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kan bestaan. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich, naast de extrapiramidale symptomen, ook uiten als verwarring, verminderd bewustzijn of verlaagde waakzaamheid, of een instabiele houding waarbij de patiënt veel valt.

### Priapisme

Van antipsychotica met alfa-adrenerge blokkerende effecten (waaronder risperidon) is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Tijdens postmarketing-surveillance is ook met oraal paliperidon, dat de actieve metabooliet van risperidon is, priapisme gemeld. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 4 uur over is.



## Regulering van de lichaamstemperatuur

Bij antipsychotica wordt een verstoring gezien in het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen. De nodige voorzorg wordt aanbevolen als Xeplion wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals bij zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreem hoge temperaturen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

## Veneuze trombo-embolie

Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met Xeplion worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

## Anti-emetisch effect

In preklinische studies met paliperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en signalen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor, maskeren.

## Toediening

Voorzichtigheid is geboden om een onbedoelde injectie van Xeplion in een bloedvat te vermijden.

## Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, zoals Xeplion, is het intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Xeplion in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse-IA-antiarritmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse-III-antiarritmica (bijv. amiodaron, sotalol), bepaalde antihistaminica, enkele andere antipsychotica en bepaalde middelen tegen malaria (bijv. mefloquine). Deze lijst is indicatief en niet volledig.

## Mogelijke effecten van Xeplion op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P-450 iso-enzymen.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn om Xeplion te gebruiken in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opioïden, enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt, in het bijzonder bij patiënten in een terminaal stadium van de ziekte van Parkinson, dient van beide behandelingen de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Aangezien paliperidon orthostatische hypotensie kan induceren (zie rubriek 4.4), kan een versterkt effect optreden als Xeplion wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar effect bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon in combinatie gebruikt wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen (zoals fenothiazines of butyrofenonen, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine, enz.)

Gelijktijdige toediening van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte bij steady-state (12 mg eenmaal daags) met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2.000 mg eenmaal daags) had geen effect op de steady-state farmacokinetische eigenschappen van valproaat.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de interactie tussen Xeplion en lithium, maar een farmacokinetische interactie is onwaarschijnlijk.

#### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Xeplion

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken kunnen zijn bij het metabolisme van paliperidon, maar er zijn geen aanwijzingen (noch *in vitro*, noch *in vivo*) dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Bij gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon.

De gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met verlengde werking eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde 'steady-state' maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige inname van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van carbamazepine dient de dosis van Xeplion opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verhoogd. Anderzijds dient bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van Xeplion eveneens opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verlaagd.

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis met een orale paliperidontablet 12 mg met verlengde afgifte met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer 50% in  $C_{max}$  en AUC van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde orale absorptie. Aangezien er geen effect op de systemische klaring werd gezien, wordt een klinisch significante interactie tussen valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte en Xeplion intramusculaire injectie niet verwacht. Deze interactie is niet met Xeplion onderzocht.

#### Gelijktijdig gebruik van Xeplion met risperidon of met oraal paliperidon

Aangezien paliperidon de belangrijkste actieve metaboliet is van risperidon, is voorzichtigheid geboden wanneer Xeplion samen met risperidon of met oraal paliperidon wordt toegediend gedurende

langere tijd. De veiligheidsgegevens met betrekking tot het gelijktijdig gebruik van Xeplion met andere antipsychotica zijn beperkt.

#### Gelijktijdig gebruik van Xeplion met psychostimulantia

Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met paliperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat en oraal toegediend paliperidon bleek niet teratogeen in studies bij dieren, maar er werden andere vormen van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan paliperidon, lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. Xeplion dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Wanneer een therapeutische dosis wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, wordt paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind waarschijnlijk zijn. Xeplion dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Paliperidon kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, zoals sedatie, somnolentie, syncope, wazig zien (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden of geen machines te bedienen totdat bekend is hoe zij reageren op Xeplion.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest frequent in klinische studies werden gemeld, zijn insomnia, hoofdpijn, angst, bovenste luchtweginfectie, reacties op de injectieplaats, parkinsonisme, gewichtstoename, acathisie, agitatie, sedatie/somnolentie, nausea, constipatie, duizeligheid, musculoskeletale pijn, tachycardie, tremor, abdominale pijn, braken, diarree, vermoeidheid en dystonie. Van deze bijwerkingen bleken acathisie en sedatie/somnolentie dosisgerelateerd te zijn.

#### Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden alle gerapporteerd met paliperidon, waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met paliperidonpalmitaat. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: *zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *vaak* ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); *soms* ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); *zelden* ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); *zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ); en *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>a</sup>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, influenza	pneumonie, bronchitis, luchtweginfectie, sinusitis, cystitis, oorinfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis, subcutaan abces	ooginfectie, acarodermatitis,	
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>			witte bloedcellen verlaagd, anemie	neutropenie, trombocytopenie, eosinofielentelling verhoogd	agranulocytose
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			overgevoeligheid		anafylactische reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>		hyperprolactinemie <sup>b</sup>		antidiuretisch hormoonsecretie-deficiëntie, glucose in urine	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		hyperglykemie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemie, gestimuleerde eetlust, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd, bloed cholesterol verhoogd	diabetische ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie	waterintoxicatie
<b>Psychische stoornissen</b>	insomnia <sup>e</sup>	agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, manie, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, verwarde toestand, somnambulisme, afgestompt affect, anorgasmie	slaapgerelateerde eetstoornis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		parkinsonisme <sup>c</sup> , acathisie <sup>c</sup> , sedatie/somnolentie, dystonie <sup>c</sup> , duizeligheid, dyskinesie <sup>c</sup> , tremor, hoofdpijn	tardieve dyskinesie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid houdingsafhankelijk, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie <sup>e</sup> , evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van hoofd	diabetisch coma,
<b>Oogaandoeningen</b>			gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	floppy iris-syndroom (intraoperatief)
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>			vertigo, tinnitus, oorpijn		
<b>Hartaandoeningen</b>		tachycardie	atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, posturele orthostatische tachycardie-syndroom, bradycardie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, sinusaritmie	

<b>Bloedvataandoeningen</b>		hypertensie	hypotensie, orthostatistische hypotensie	longembolie, veneuze trombose, overmatig blozen	ischemie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		hoest, neuscongestie	dyspneu, faryngolaryngeale pijn, bloedneus	slaapapneu-syndroom, longstuwung, luchtwegcongestie, ratelgeluiden, piepen,	hyperventilatie, aspiratie-pneumonie, dysfonie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		abdominale pijn, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, tandpijn	abdominaal ongemak, gastro-enteritis, dysfagie, droge mond, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, fecale incontinentie, fecaloom, cheilitis	ileus
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd		geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			urticaria, pruritus, rash, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, acne	geneesmiddelen-eruptie, hyperkeratose, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, huidverkleuring
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, spierzwakte	rabdomyolyse, gewrichtszwelling	houding afwijkend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			urine-incontinentie, pollakisurie, dysurie	urineretentie	
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>					neonataal onttrekkings-syndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		amenorroe	erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis <sup>e</sup> , gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten	priapisme, gevoelige borsten, bloedaandrag in de borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		pyrexie, asthenie, vermoeidheid, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, oedeem <sup>e</sup> , lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise, induratie	hypothermie, koude rillingen, dorst, geneesmiddel-onttrekkings-syndroom, injectieplaatsabces, injectieplaats-cellulitis, injectieplaatscyste, injectieplaats-hematoom	lichaamstemperatuur verlaagd, injectieplaatsnecrose, injectieplaatsulcus
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			vallen		

<sup>a</sup> De frequentie van bijwerkingen is gekwalificeerd als 'niet bekend' omdat ze niet werden waargenomen in klinische studies met paliperidonpalmitaat. Ze zijn afgeleid van ofwel spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie niet kan worden vastgesteld, ofwel van gegevens van klinische studies met en/of postmarketingmeldingen van risperidon (alle formuleringen) of oraal paliperidon.

<sup>b</sup> Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

---

<sup>c</sup> Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.

<sup>d</sup> In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,32% van de met Xeplion behandelde personen, tegenover 0,39% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,65% bij alle personen behandeld met Xeplion.

<sup>e</sup> **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** generaliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem. **Menstruatiestoornis omvat:** verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

### Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Anafylactische reactie*

Bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon konden verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld na injectie met Xeplion (zie rubriek 4.4).

#### *Reacties op de injectieplaats*

De vaakst gemelde bijwerking in relatie tot de injectieplaats was pijn. De meerderheid van deze reacties waren volgens de meldingen mild tot matig ernstig. De beoordeling door de patiënt van de pijn op de injectieplaats, met behulp van een visuele analoge schaal, heeft de neiging na verloop van tijd af te nemen in frequentie en intensiteit in alle fase 2- en fase 3-studies met Xeplion. Injecties in de deltaspier werden als iets pijnlijker ervaren dan soortgelijke injecties in de bilspeer. Andere reacties op de injectieplaats waren meestal mild in intensiteit en omvatten verharding (vaak), pruritus (soms) en noduli (zelden).

#### *Extrapiramidale symptomen (EPS)*

EPS omvatte een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, stramme spieren, akinesie, stijve nek, stijve spieren, parkinsonachtige gang en abnormale glabellareflex, parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless leg-syndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Er moet opgemerkt worden dat een breder spectrum aan symptomen wordt vermeld die niet noodzakelijkerwijs extrapiramidaal van oorsprong zijn.

#### *Gewichtstoename*

In de 13 weken durende studie met de startdosering van 150 mg liet het deel van de patiënten met een abnormale gewichtstoename van  $\geq 7\%$  een dosisgerelateerde tendens zien met een incidentie van 5% in de placebogroep, tegenover een incidentie van respectievelijk 6%, 8% en 13% in de Xeplion 25 mg, 100 mg en 150 mg groepen.

Tijdens de 33 weken durende open-label transitie-/onderhoudsperiode van het langdurige recidiefpreventie-onderzoek voldeed 12% van de met Xeplion behandelde patiënten aan dit criterium (gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van de dubbelblinde fase tot het eindpunt); de gemiddelde (SD) gewichtsverandering ten opzichte van de open-label uitgangswaarde was +0,7 (4,79) kg.

#### *Hyperprolactinemie*

In klinische studies werd een mediane stijging in serumprolactine gezien bij patiënten van beide geslachten die Xeplion toegediend kregen. Bijwerkingen die mogelijk duiden op een verhoogde prolactinespiegel (zoals amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden gemeld bij  $< 1\%$  van alle patiënten.

## Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrillatie, ventriculaire tachycardie), plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes kunnen optreden met antipsychotica.

Gevalen van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose, zijn gemeld met antipsychotica (frequentie niet bekend).

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen bij overdosering een overdreven uiting van de bekende effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventrikelfibrillatie zijn gemeld bij een patiënt na een overdosering met oraal paliperidon. Bij acute overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

### Behandeling

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel dient men rekening te houden met de verlengde afgifte van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen paliperidon. Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven, en dat de betrokkene voldoende zuurstof en beademing krijgt.

Onmiddellijk dient cardiovasculair onderzoek plaats te vinden bestaande uit een continue opvolging van mogelijke aritmieën door middel van ECG. Voor de behandeling van hypotensie en circulatoire collaps dienen geschikte maatregelen te worden genomen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathicomimetica. Bij ernstige extrapiramidale symptomen dienen anticholinergica te worden toegediend. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht en opvolging te blijven tot hij hersteld is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX13

Xeplion bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidon.

### Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- en dopaminerge D<sub>2</sub>-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H<sub>1</sub>-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D<sub>2</sub>-antagonist is, wat voor zover bekend de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate

katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante, centrale serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

### Klinische werkzaamheid

#### *Acute behandeling van schizofrenie*

De werkzaamheid van Xeplion bij de acute behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in vier kortdurende (één van 9 weken en drie van 13 weken), dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met vaste dosis van acuut recidiverende volwassen gehospitaliseerde patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie. De vaste doses Xeplion in deze studies werden toegediend op dag 1, 8 en 36 in de 9 weken durende studie en vervolgens op dag 64 van de 13 weken durende studies. Er was geen aanvullende suppletie met orale antipsychotica nodig tijdens de acute behandeling van schizofrenie met Xeplion. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de afname van de totaalscore op de 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)', zoals in de onderstaande tabel wordt weergegeven. De PANSS is een gevalideerde, uit meerdere items bestaande schaal met vijf factoren om positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerd denken, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie te evalueren. Het functioneren werd geëvalueerd met behulp van de Personal and Social Performance (PSP) schaal. De PSP is een gevalideerd, door artsen te beoordelen instrument dat het persoonlijke en sociale functioneren in vier domeinen meet: sociaal nuttige activiteiten (werk en studie), persoonlijke en sociale relaties, zelfverzorging en storende en agressieve gedragingen.

In een 13 weken durende studie (n=636) waarbij drie vaste doses Xeplion (eerste injectie in de deltaspier van 150 mg, gevolgd door 3 toedieningen in de bilspier of de deltaspier van 25 mg/4 weken, 100 mg/4 weken of 150 mg/4 weken) werden vergeleken met placebo, waren de drie doses Xeplion superieur aan placebo voor wat betreft het verbeteren van de PANSS totaalscore. In deze studie vertoonden zowel de 100 mg/4 weken- als de 150 mg/4 weken-, maar niet de 25 mg/4 weken-behandelgroepen een statistische superioriteit ten opzichte van placebo voor wat betreft de PSP-score. Deze resultaten ondersteunen de werkzaamheid gedurende de gehele behandelduur en verbetering van de PANSS en werden al op dag 4 gezien met een significant verschil ten opzichte van placebo in de 25 mg en 150 mg Xeplion-groepen op dag 8.

De resultaten van de andere studies leverden statistisch significante resultaten op in het voordeel van Xeplion, met uitzondering van de 50 mg-dosis in één studie (zie de tabel hieronder).

Totaalscores 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)' voor schizofrenie - Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF voor de studies R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 en R092670-PSY-3007: Primary Efficacy Analysis Set					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155	--	n = 161	n = 160
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Gemiddelde verandering (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-waarde (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132	--	n = 93	n = 94	n = 30
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Gemiddelde verandering (SD)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-waarde (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	--
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	



Gemiddelde verandering (SD) P-waarde (vs. placebo)	-7,0 (20,07) --	-13,6 (21,45) 0,015	-13,2 (20,14) 0,017	-16,1 (20,36) < 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b> Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD) Gemiddelde verandering (SD) P-waarde (vs. placebo)	n = 66 87,8 (13,90) 6,2 (18,25) --	--	n = 63 88,0 (12,39) -5,2 (21,52) 0,001	n = 68 85,2 (11,09) -7,8 (19,40) < 0,0001	--

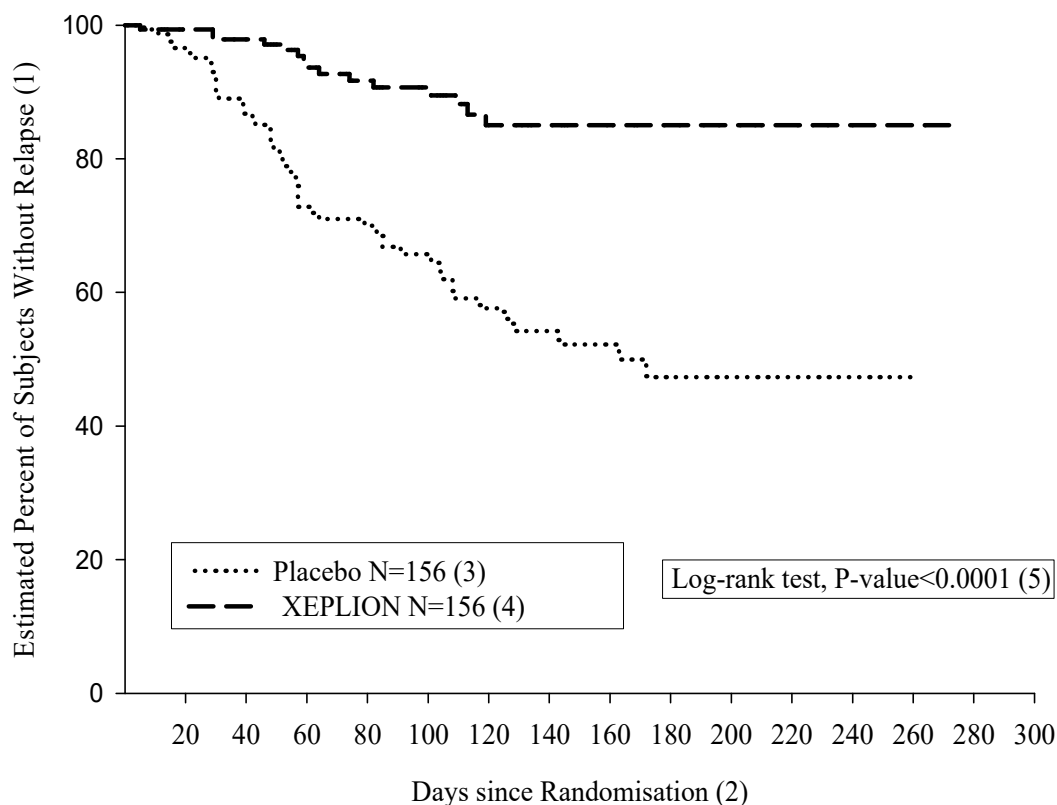
\* In studie R092670-PSY-3007 werd aan alle patiënten in de Xeplion-behandelgroepen op dag 1 een startdosis van 150 mg toegediend, gevolgd door de toegewezen dosis.

Opmerking: Een negatieve verandering in de score duidt op een verbetering.

#### *Behoud van symptoombeheersing en uitstel van recidive van schizofrenie*

De werkzaamheid van Xeplion in het behoud van de symptoomcontrole en het uitstellen van een recidief van schizofrenie werd vastgesteld in een langetermijn dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met flexibele dosis met 849 niet-oudere volwassen patiënten die aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie voldeden. Deze studie omvatte een 33 weken durende open-label acute behandel- en stabilisatiefase, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase voor observatie van een recidief en een 52 weken durende open-label verlengingsperiode. In deze studie werden doses Xeplion van 25, 50, 75 en 100 mg maandelijks toegediend; de 75 mg-dosis was alleen in de 52-weeken open-label verlenging toegestaan. De patiënten ontvingen aanvankelijk flexibele doses (25-100 mg) Xeplion gedurende een 9 weken durende overgangperiode, gevolgd door een 24 weken durende onderhoudsperiode, waarbij de patiënten een PANSS-score van  $\leq 75$  moesten hebben.

Dosisaanpassingen waren alleen toegestaan in de eerste 12 weken van de onderhoudsperiode. In totaal werden 410 gestabiliseerde patiënten gerandomiseerd tot ofwel Xeplion (mediane duur 171 dagen [bereik 1 dag tot 407 dagen]) ofwel placebo (mediane duur 105 dagen [bereik 8 dagen tot 441 dagen]) tot zij een recidief van schizofreniesymptomen ondervonden in de dubbelblinde fase van variabele lengte. De studie werd vroegtijdig gestopt vanwege gebleken werkzaamheid, aangezien er een significant langere tijd tot recidief ( $p < 0,0001$ , afbeelding 1) werd gezien bij patiënten die werden behandeld met Xeplion, vergeleken met placebo (hazard ratio = 4,32; 95% BI: 2,4-7,7).



**Afbeelding 1:** Kaplan-Meier plot van tijd tot recidief – Interimanalyse (Intent-to-Treat interim analyseset)

- (1) Geschat percentage van patiënten zonder recidief
- (2) Dagen sinds randomisering
- (3) Placebo N=156
- (4) Xeplion N=156
- (5) Log-rank test, P-waarde < 0,0001

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xeplion in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

Paliperidonpalmitaat is de palmitaatester-prodrug van paliperidon. Vanwege zijn extreem lage oplosbaarheid in water lost paliperidonpalmitaat langzaam op na intramusculaire injectie voordat het wordt gehydrolyseerd tot paliperidon en wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. Na een eenmalige intramusculaire dosis stijgt de plasmaconcentratie van paliperidon langzaam tot een maximale plasmaconcentratie bij een mediane  $T_{max}$  van 13 dagen. De afgifte van het werkzame bestanddeel begint al op dag 1 en duurt minstens 4 maanden.

Na intramusculaire injectie van eenmalige doses (25-150 mg) in de deltaspier werd gemiddeld een 28% hogere  $C_{max}$  gezien, vergeleken met injectie in de bilspier. De twee eerste intramusculaire injecties van 150 mg op dag 1 en 100 mg op dag 8 in de deltaspier helpen de therapeutische concentraties snel te bereiken. Het afgifteprofiel en doseringsschema van Xeplion resulteren in langdurige therapeutische concentraties. De totale blootstelling van paliperidon na toediening van

Xeplion was dosisproportioneel over een dosisbereik van 25-150 mg en minder dan dosisproportioneel voor  $C_{max}$  bij doses van meer dan 50 mg. De gemiddelde steady-state piek-dalratio voor een Xeplion-dosis van 100 mg bedroeg 1,8 na toediening in de bilspier en 2,2 na toediening in de deltaspier. De mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening van Xeplion over het dosisbereik van 25-150 mg varieerde van 25 tot 49 dagen.

De absolute biologische beschikbaarheid van paliperidonpalmitaat na toediening van Xeplion is 100%.

Na toediening van paliperidonpalmitaat gaan de (+) en (-) enantiomeren van paliperidon in elkaar over, waarbij een AUC (+) tot (-) ratio van circa 1,6-1,8 wordt bereikt.

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

### Biotransformatie en eliminatie

Eén week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg  $^{14}C$ -paliperidon met onmiddellijke afgifte werd 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer 80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering, en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 6,5% van de dosis. Hoewel *in vitro*-studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van oraal paliperidon geen detecteerbare verschillen aan in de klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro*-studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen, die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, en CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt.

*In vitro*-studies hebben aangetoond dat paliperidon een substraat is van P-gp en een zwakke remmer van P-gp in hoge concentraties. Er zijn geen *in vivo*-gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is niet bekend.

### Langwerkende paliperidonpalmitaatinjectie versus oraal paliperidon met verlengde afgifte

Xeplion is ontwikkeld voor het afgeven van paliperidon over een periode van een maand, terwijl oraal paliperidon met verlengde afgifte dagelijks wordt toegediend. Het startschema voor Xeplion (150 mg/100 mg in de deltaspier op dag 1/dag 8) werd opgezet om snel steady-state paliperidonconcentraties te bereiken bij aanvang van de behandeling zonder orale suppletie.

Over het algemeen lagen de totale plasmaconcentraties met Xeplion bij aanvang binnen het blootstellingsbereik dat werd gezien met 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte. Het gebruik van het startschema voor Xeplion stelt patiënten in staat binnen dit blootstellingsbereik van 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte te blijven, ook op de dagen met de laagste bloedspiegels, kort voor de toediening (dag 8 en dag 36). Vanwege het verschil in mediane farmacokinetische profielen tussen de twee geneesmiddelen, moet bij het direct vergelijken van de farmacokinetische eigenschappen de nodige voorzichtigheid worden betracht.

### Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. Hoewel Xeplion niet werd onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie, is een dosisaanpassing bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie niet nodig. In een studie met oraal paliperidon bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Paliperidon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

### Nierinsufficiëntie

Het gebruik van een eenmalige orale tablet paliperidon 3 mg met verlengde afgifte werd onderzocht bij personen met verschillende gradaties van nierfunctie. Eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende geschatte creatinineklaring. De totale klaring van paliperidon bij personen met een verminderde nierfunctie bleek gemiddeld met 32% afgenomen bij milde (CrCl = 50 tot < 80 ml/min), 64% bij matige (CrCl = 30 tot < 50 ml/min) en 71% bij ernstige (CrCl = 10 tot < 30 ml/min) nierinsufficiëntie, hetgeen overeenkomt met een gemiddelde stijging in afgifte ( $AUC_{inf}$ ) van respectievelijk een 1,5-, 2,6- en 4,8-voudig toegenomen blootstelling ten opzichte van gezonde personen. Op basis van een beperkt aantal observaties met Xeplion bij personen met milde nierinsufficiëntie en farmacokinetische simulaties wordt een lagere dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

### Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse gaf geen aanwijzing voor leeftijdsgerelateerde verschillen in farmacokinetiek.

### Body Mass Index (BMI)/lichaamsgewicht

Farmacokinetische studies met paliperidonpalmitaat hebben een iets (10-20%) lagere plasmaconcentratie van paliperidon laten zien bij patiënten die te zwaar zijn of bij obese patiënten in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (zie rubriek 4.2).

### Ras

Populatiefarmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van studies met oraal paliperidon leverde geen bewijs voor verschillen met betrekking tot het ras in de farmacokinetiek van paliperidon na toediening van Xeplion.

### Geslacht

Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien tussen mannen en vrouwen.

### Rookgedrag

Op basis van *in vitro*-studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon is niet onderzocht bij Xeplion. Een populatiefarmacokinetische analyse op basis van gegevens met orale paliperidontabletten met verlengde afgifte toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat (de eenmaandelijke formulering) en oraal toegediende paliperidon bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond, zoals sedatie en prolactinegedemedieerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Bij dieren die werden behandeld met paliperidonpalmitaat werd een ontstekingsreactie gezien op de plaats van de intramusculaire injectie. Nu en dan trad abcesvorming op.

In reproductiestudies bij de rat met oraal risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werden bijwerkingen gezien op het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Er werd geen embryotoxiciteit of misvorming gezien na intramusculaire toediening van paliperidonpalmitaat aan zwangere ratten tot de hoogste dosis (160 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 4,1 keer het blootstellingsniveau bij de mens met de maximaal aanbevolen dosis van 150 mg. Andere

dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen.

Paliperidonpalmitaat en paliperidon waren niet genotoxisch. Bij carcinogeniteitsonderzoek met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename gezien van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en adenomen van de borstklieren (bij beide soorten). De carcinogene potentie van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat werd beoordeeld bij ratten. Er was een statistisch significante toename in borstklieradenocarcinomen bij vrouwelijke ratten met 10, 30 en 60 mg/kg/maand. Mannelijke ratten lieten een statistisch significante stijging zien in borstklieradenomen en -carcinomen met 30 en 60 mg/kg/maand, wat 1,2 en 2,2 maal het blootstellingsniveau is bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 150 mg. Deze tumoren kunnen te maken hebben met een langdurig dopamine D2-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze gegevens bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polysorbaat 20  
Polyethyleenglycol 4.000  
Citroenzuurmonohydraat  
Anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat  
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### **25 mg**

0.25 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een 23G 1-inch veiligheidsnaald (0,64 mm x 25,4 mm).

#### **50 mg**

0.5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een 23G 1-inch veiligheidsnaald (0,64 mm x 25,4 mm).

#### **75 mg**

0.75 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een 23G 1-inch veiligheidsnaald (0,64 mm x 25,4 mm).

### **100 mg**

1 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een 23G 1-inch veiligheidsnaald (0,64 mm x 25,4 mm).

### **150 mg**

1,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een 23G 1-inch veiligheidsnaald (0,64 mm x 25,4 mm).

Verpakkingsgroottes:

1 verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 16 december 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeplion 150 mg en Xeplion 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 156 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 100 mg paliperidon, in 1 ml.

Elke voorgevulde spuit bevat 234 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 150 mg paliperidon, in 1,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Xeplion is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die reeds gestabiliseerd zijn met paliperidon of risperidon.

In een selectieve groep patiënten met schizofrenie en een eerdere respons op oraal paliperidon of risperidon kan Xeplion worden gebruikt zonder voorafgaande stabilisatie op een orale behandeling, als de psychotische symptomen mild tot matig zijn en een langwerkende injecteerbare behandeling vereist is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen startdosis van Xeplion is 150 mg op behandeldag 1 en 100 mg één week later (dag 8), beide toegediend in de deltaspijer om snel therapeutische concentraties te bereiken (zie rubriek 5.2). De derde dosis dient één maand na de tweede startdosis te worden toegediend. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 75 mg; sommige patiënten kunnen baat hebben bij een hogere of lagere dosis binnen het aanbevolen bereik van 25 tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt. Voor patiënten met overgewicht of voor obese patiënten kunnen doses in het bovenste deel van het aanbevolen bereik nodig zijn (zie rubriek 5.2). Na de tweede startdosis kunnen de maandelijkse onderhoudsdoses worden toegediend in de delta- of in de bilspier.

De onderhoudsdosis kan maandelijks worden aangepast. Bij het aanpassen van de dosis moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte van Xeplion (zie rubriek 5.2), aangezien het volledige effect van onderhoudsdoses mogelijk pas na een paar maanden duidelijk wordt.

#### *Overschakelen van oraal paliperidon met verlengde afgifte of oraal risperidon op Xeplion*

Xeplion moet worden gestart zoals hierboven beschreven aan het begin van rubriek 4.2. Bij een maandelijkse onderhoudsbehandeling met Xeplion kunnen patiënten die eerder stabiel waren op verschillende doses paliperidon tabletten met verlengde afgifte, een gelijkwaardige steady-stateblootstelling bereiken door middel van injectie. De onderhoudsdoses van Xeplion die nodig zijn om een gelijkwaardige steady-stateblootstelling te bereiken, zijn als volgt:

<b>Doses paliperidon tabletten met verlengde afgifte en doses Xeplion nodig om een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state te bereiken</b>	
<b>Eerdere dosis paliperidon tablet met verlengde afgifte</b>	<b>dosis Xeplion-injectie</b>
3 mg per dag	25-50 mg maandelijks
6 mg per dag	75 mg maandelijks
9 mg per dag	100 mg maandelijks
12 mg per dag	150 mg maandelijks

Het eerder gebruik van oraal paliperidon of oraal risperidon kan worden stopgezet op het moment dat de behandeling met Xeplion wordt ingesteld. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij geleidelijke stopzetting. Enkele patiënten die van hogere orale doses paliperidon (bijv. 9-12 mg per dag) overstappen op injecties met Xeplion in de bilspier, kunnen tijdens de eerste 6 maanden na het overstappen een lagere plasmablootstelling hebben. Daarom kan als alternatief worden overwogen om gedurende de eerste 6 maanden de injecties in de bovenarm te geven.

#### *Overschakelen van langwerkende risperidoninjectie op Xeplion*

Bij het overschakelen van patiënten van langwerkende risperidoninjectie moet de behandeling met Xeplion ingesteld worden op het moment van de volgende, geplande injectie. Injecties met Xeplion moeten vervolgens maandelijks worden toegediend. Het startschema van 1 week met de intramusculaire injecties (op dag 1 en dag 8) zoals beschreven in rubriek 4.2 is niet nodig. Patiënten die eerder gestabiliseerd waren op verschillende doses langwerkende risperidoninjectie kunnen een gelijkwaardige blootstelling aan paliperidon bij steady-state bereiken tijdens de onderhoudsbehandeling met maandelijks doses Xeplion volgens het onderstaande schema:

<b>Doses risperidon langwerkende injectie en doses Xeplion nodig om een gelijkwaardige paliperidonblootstelling bij steady-state te bereiken</b>	
<b>Eerdere dosis risperidon langwerkende injectie</b>	<b>dosis Xeplion-injectie</b>
25 mg om de 2 weken	50 mg maandelijks
37,5 mg om de 2 weken	75 mg maandelijks
50 mg om de 2 weken	100 mg maandelijks

Het stoppen met antipsychotica moet gebeuren overeenkomstig bijbehorende productinformatie. Als het gebruik van Xeplion wordt stopgezet, moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte. De noodzaak van het voortzetten van het gebruik van geneesmiddelen voor reeds bestaande extrapyramidale symptomen (EPS) moet periodiek worden geëvalueerd.

#### Gemiste doses

##### *Vermijden van gemiste doses*

Er wordt aanbevolen de tweede startdosis Xeplion één week na de eerste dosis toe te dienen. Om te vermijden dat een toediening wordt gemist is het mogelijk de tweede dosis 4 dagen vóór of na het tijdstip van één week later (dag 8) toe te dienen. Aanbevolen wordt de derde en volgende injecties maandelijks na de startbehandeling toe te dienen. Om het missen van deze maandelijks dose te vermijden, is het mogelijk om de injectie maximaal 7 dagen vóór of na het maandelijks tijdstip toe te dienen.

Als de beoogde datum voor de tweede Xeplion-injectie (dag  $8 \pm 4$  dagen) wordt gemist, hangt het aanbevolen nieuwe startschema af van de tijdsduur die is verstreken sinds de eerste injectie aan de patiënt is toegediend.

##### *Gemiste tweede startdosis (< 4 weken na eerste injectie)*

Als er minder dan 4 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie, dient de tweede injectie van 100 mg zo snel mogelijk in de deltaspier toegediend te worden. Een derde Xeplion-injectie van 75 mg, in de



deltaspier of in de bilspier, moet 5 weken na de eerste injectie worden toegediend (ongeacht het moment van toediening van de tweede injectie). Daarna dient de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg te worden gevolgd, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste tweede startdosis (4-7 weken na eerste injectie)*

Als er 4 tot 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, wordt de toediening met twee injecties van 100 mg als volgt hervat:

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspiër
2. een week daarna een volgende injectie in de deltaspiër
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste tweede startdosis (> 7 weken na eerste injectie)*

Als er meer dan 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Xeplion.

#### *Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (1 maand tot 6 weken)*

Na de start bestaat de aanbevolen cyclus voor Xeplion uit maandelijkse injecties. Als er minder dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie, dan moet de dosis waarop de patiënt gestabiliseerd was zo snel mogelijk worden toegediend, gevolgd door maandelijkse injecties.

#### *Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 weken tot 6 maanden)*

Als er meer dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie Xeplion, wordt het volgende geadviseerd:

#### *Voor patiënten die gestabiliseerd zijn op doses van 25 tot 100 mg*

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspiër met dezelfde dosis als waarop de patiënt reeds gestabiliseerd was
2. een week later (dag 8) een volgende injectie in de deltaspiër (dezelfde dosis)
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Voor patiënten die zijn gestabiliseerd op 150 mg*

1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspiër met een dosis van 100 mg
2. een week later (dag 8) een volgende injectie in de deltaspiër met een dosis van 100 mg
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

#### *Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 maanden)*

Als er meer dan 6 maanden zijn verstreken sinds de laatste injectie met Xeplion, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Xeplion.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

De werkzaamheid en veiligheid bij ouderen > 65 jaar zijn niet vastgesteld.

In het algemeen is de aanbevolen dosering Xeplion voor oudere patiënten met een normale nierfunctie dezelfde als voor jongere volwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn (zie *Nierinsufficiëntie* hieronder voor de dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie).

#### *Nierinsufficiëntie*

Xeplion is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 50$  tot  $< 80$  ml/min) is de aanbevolen startdosis Xeplion 100 mg op behandel dag 1 en 75 mg één week later, beide toegediend in de

deltaspier. De aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis is 50 mg met een bereik van 25 tot 100 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de patiënt.

Xeplion wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) (zie rubriek 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

Op basis van de ervaringen met oraal paliperidon is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid geboden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Xeplion bij kinderen en jongeren < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Xeplion is uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik. Het mag niet op een andere wijze worden toegediend. Het moet langzaam, diep in de delta- of bilspier, worden geïnjecteerd. Elke injectie moet door een professionele zorgverlener worden toegediend. De toediening dient in één enkele injectie te gebeuren. De dosis mag niet worden verdeeld over verschillende injecties.

De startdoses van dag 1 en dag 8 moeten beide worden toegediend in de deltapier ten einde snel de therapeutische concentratie te bereiken (zie rubriek 5.2). Na de tweede startdosis kunnen de maandelijkse onderhoudsdoses worden toegediend in de delta- of in de bilspier. Overschakelen van de bilspier naar de deltapier (en vice versa) dient te worden overwogen als er pijn optreedt op de plaats van de injectie of als het ongemak op de plaats van de injectie niet goed wordt verdragen (zie rubriek 4.8). Daarnaast wordt geadviseerd te wisselen tussen links en rechts (zie hieronder).

Voor instructies voor het gebruik en de toediening van Xeplion, zie de bijsluiter (informatie bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

#### *Toediening in de deltapier*

De aanbevolen naaldgrootte voor toediening van de start- en onderhoudsdoses Xeplion in de deltapier is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Voor patiënten  $\geq$  90 kg wordt de 1½ inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm) aanbevolen. Voor patiënten < 90 kg wordt de 1 inch, 23 gauge naald (25,4 mm x 0,64 mm) aanbevolen. De injecties in de deltapier moeten afwisselend in de linker- en rechterdeltaspier worden toegediend.

#### *Toediening in de bilspier*

De aanbevolen naaldgrootte voor toediening van de onderhoudsdoses Xeplion in de bilspier is de 1½-inch, 22 gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm). Deze doses moeten worden toegediend in het bovenste buitenste kwadrant van de bil. De injecties in de bilspier moeten afwisselend in de linker- en rechterbilspier worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor risperidon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Gebruik bij patiënten die in een acute geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

Xeplion mag niet worden gebruikt om een acut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

### QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt verondersteld dat ze het QT-interval verlengen.

### Maligne neurolepticasyndroom

Optreden van het maligne neurolepticasyndroom (MNS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serum-creatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere klinische tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen omvatten. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS, moet het gebruik van paliperidon worden stopgezet.

### Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met dopaminereceptor-antagonistische eigenschappen worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als zich tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient men te overwegen het gebruik van alle antipsychotica, inclusief paliperidon, te staken.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die tegelijkertijd psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij Xeplion zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10.000 patiënten) tijdens de post-marketing geneesmiddelenbewaking. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden en stoppen met Xeplion dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen direct te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen <  $1 \times 10^9/l$ ) moeten stoppen met Xeplion en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

### Overgevoeligheidsreacties

Anafylactische reacties zijn tijdens postmarketingervaring zelden gemeld bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen (zie rubrieken 4.1 en 4.8).

Als overgevoeligheidsreacties optreden, stop dan met de toediening van Xeplion; start algemeen ondersteunende maatregelen zoals klinisch aangewezen en monitor de patiënt tot de klachten en symptomen zijn verdwenen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

### Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes, inclusief diabetisch coma en ketoacidose, zijn tijdens behandeling met paliperidon gemeld. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met Xeplion dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.

### Gewichtstoename

Bij het gebruik van Xeplion is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

### Gebruik bij patiënten met prolactineafhankelijke tumoren

Onderzoek met weefselkweek suggereert dat celgroei in humane borsttumoren kan worden gestimuleerd door prolactine. Hoewel klinische en epidemiologische studies tot op heden geen duidelijk verband hebben aangetoond met de toediening van antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande tumor die mogelijk prolactineafhankelijk is.

### Orthostatische hypotensie

Door de alfablokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij sommige patiënten.

Uit gepoolde gegevens van drie placebogecontroleerde studies van zes weken en een vaste dosis orale paliperidontabletten met verlengde afgifte (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de patiënten die met oraal paliperidon werden behandeld, in vergelijking met 0,8% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. Xeplion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

### Epileptische aanvallen

Xeplion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of die andere aandoeningen hebben die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.

### Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom wordt een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie. Xeplion wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien paliperidon bij deze patiënten wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

### Ouderen met dementie

Xeplion is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Xeplion dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten met dementie die risicofactoren vertonen voor een beroerte.

Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon die hieronder wordt besproken eveneens van toepassing is voor paliperidon.

### *Algehele mortaliteit*

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische studies hadden oudere patiënten met dementie die met andere atypische antipsychotica werden behandeld, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met degenen die met placebo werden

behandeld. Bij de patiënten die met risperidon werden behandeld was de mortaliteit 4%, ten opzichte van 3,1% bij placebo.

#### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met sommige atypische antipsychotica waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine bij patiënten met dementie, werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien. Het mechanisme dat leidt tot dit verhoogde risico is niet bekend.

#### Ziekte van Parkinson en Lewy body-dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze Xeplion voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met Lewy-body-dementie (LBD), aangezien er bij beide groepen patiënten een verhoogd risico voor het maligne neurolepticasyndroom en een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kan bestaan. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich, naast de extrapiramidale symptomen, ook uiten als verwarring, verminderd bewustzijn of verlaagde waakzaamheid, of een instabiele houding waarbij de patiënt veel valt.

#### Priapisme

Van antipsychotica met alfa-adrenerge blokkerende effecten (waaronder risperidon) is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Tijdens postmarketing-surveillance is ook met oraal paliperidon, dat de actieve metabooliet van risperidon is, priapisme gemeld. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 4 uur over is.

#### Regulering van de lichaamstemperatuur

Bij antipsychotica wordt een verstoring gezien in het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen. De nodige voorzorg wordt aanbevolen als Xeplion wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals bij zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreem hoge temperaturen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

#### Veneuze trombo-embolie

Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met Xeplion worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

#### Anti-emetisch effect

In preklinische studies met paliperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en signalen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor, maskeren.

#### Toediening

Voorzichtigheid is geboden om een onbedoelde injectie van Xeplion in een bloedvat te vermijden.

#### Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerge effect, zoals Xeplion, is het intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Xeplion in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse-IA-antiarritmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse-III-antiarritmica (bijv. amiodaron, sotalol), bepaalde antihistaminica, enkele andere antipsychotica en bepaalde middelen tegen malaria (bijv. mefloquine). Deze lijst is indicatief en niet volledig.

### Mogelijke effecten van Xeplion op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P-450 iso-enzymen.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn om Xeplion te gebruiken in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opioïden, enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt, in het bijzonder bij patiënten in een terminaal stadium van de ziekte van Parkinson, dient van beide behandelingen de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Aangezien paliperidon orthostatische hypotensie kan induceren (zie rubriek 4.4), kan een versterkt effect optreden als Xeplion wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar effect bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon in combinatie gebruikt wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen (zoals fenothiazines of butyrofenonen, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine, enz.)

Gelijktijdige toediening van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte bij steady-state (12 mg eenmaal daags) met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2.000 mg eenmaal daags) had geen effect op de steady-state farmacokinetische eigenschappen van valproaat.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de interactie tussen Xeplion en lithium, maar een farmacokinetische interactie is onwaarschijnlijk.

### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Xeplion

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken kunnen zijn bij het metabolisme van paliperidon, maar er zijn geen aanwijzingen (noch *in vitro*, noch *in vivo*) dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Bij gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon.

De gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met verlengde werking eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde 'steady-state' maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige inname van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van carbamazepine dient de dosis van Xeplion opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verhoogd. Anderzijds dient bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van Xeplion eveneens opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verlaagd.

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis met een orale paliperidontablet 12 mg met verlengde afgifte met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer 50% in  $C_{max}$  en AUC van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde orale absorptie. Aangezien er geen effect op de systemische klaring werd gezien, wordt een klinisch significante interactie tussen valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte en Xeplion intramusculaire injectie niet verwacht. Deze interactie is niet met Xeplion onderzocht.

#### Gelijktijdig gebruik van Xeplion met risperidon of met oraal paliperidon

Aangezien paliperidon de belangrijkste actieve metaboliet is van risperidon, is voorzichtigheid geboden wanneer Xeplion samen met risperidon of met oraal paliperidon wordt toegediend gedurende langere tijd. De veiligheidsgegevens met betrekking tot het gelijktijdig gebruik van Xeplion met andere antipsychotica zijn beperkt.

#### Gelijktijdig gebruik van Xeplion met psychostimulantia

Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met paliperidon kan leiden tot extrapyramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat en oraal toegediend paliperidon bleek niet teratogeen in studies bij dieren, maar er werden andere vormen van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan paliperidon, lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapyramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. Xeplion dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Wanneer een therapeutische dosis wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, wordt paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind waarschijnlijk zijn. Xeplion dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Paliperidon kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, zoals sedatie, somnolentie, syncope, wazig zien (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden of geen machines te bedienen totdat bekend is hoe zij reageren op Xeplion.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest frequent in klinische studies werden gemeld, zijn insomnia, hoofdpijn, angst, bovenste luchtweginfectie, reacties op de injectieplaats, parkinsonisme, gewichtstoename, acathisie, agitatie, sedatie/somnolentie, nausea, constipatie, duizeligheid, musculoskeletale pijn, tachycardie, tremor, abdominale pijn, braken, diarree, vermoeidheid en dystonie. Van deze bijwerkingen bleken acathisie en sedatie/somnolentie dosisgerelateerd te zijn.

##### Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden alle gerapporteerd met paliperidon, waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met paliperidonpalmitaat. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: *zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *vaak* ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); *soms* ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); *zelden* ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); *zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ); en *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>a</sup>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, influenza	pneumonie, bronchitis, luchtweginfectie, sinusitis, cystitis, oorinfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis, subcutaan abces	ooginfectie, acarodermatitis,	
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>			witte bloedcellen verlaagd, anemie	neutropenie, trombocytopenie, eosinofielentelling verhoogd	agranulocytose
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			overgevoeligheid		anafylactische reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>		hyperprolactinemie <sup>b</sup>		antidiuretisch hormoonsecretie-deficiëntie, glucose in urine	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		hyperglykemie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemie, gestimuleerde eetlust, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd, bloed cholesterol verhoogd	diabetische ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie	waterintoxicatie
<b>Psychische stoornissen</b>	insomnia <sup>c</sup>	agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, manie, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, verwarde toestand, somnambulisme, afgestompt affect, anorgasmie	slaapgerelateerde eetstoornis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		parkinsonisme <sup>c</sup> , acathisie <sup>c</sup> , sedatie/somnolentie, dystonie <sup>c</sup> , duizeligheid,	tardieve dyskinesie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet reagerend op	diabetisch coma,



		dyskinesie <sup>c</sup> , tremor, hoofdpijn	houdingsafhankelijk, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie <sup>c</sup> , evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van hoofd	
<b>Oogaandoeningen</b>			gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	floppy iris-syndroom (intraoperatief)
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>			vertigo, tinnitus, oorpijn		
<b>Hartaandoeningen</b>		tachycardie	atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, posturele orthostatische tachycardie-syndroom, bradycardie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, sinusaritmie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie	longembolie, veneuze trombose, overmatig blozen	ischemie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinuaandoeningen</b>		hoest, neuscongestie	dyspneu, faryngolaryngeale pijn, bloedneus	slaapapneusyndroom, longstuwning, luchtwegcongestie, ratelgeluiden, piepen	hyperventilatie, aspiratiepneumonie, dysfonie
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		abdominale pijn, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, tandpijn	abdominaal ongemak, gastro-enteritis, dysfagie, droge mond, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, fecale incontinentie, fecaloom, cheilitis	ileus
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd		geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			urticaria, pruritus, rash, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, acne	geneesmiddelen-eruptie, hyperkeratose, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, huidverkleuring
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, spierzwakte	rabdomyolyse, gewrichtszwelling	houding afwijkend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			urine-incontinentie, pollakisurie, dysurie	urineretentie	
<b>Zwangerschap, perinatale periode</b>					neonataal onttrekkings-

<b>en puerperium</b>					syndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		amenorroe	erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis <sup>e</sup> , gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten	priapisme, gevoelige borsten, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		pyrexie, asthenie, vermoeidheid, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, oedeem <sup>e</sup> , lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise, induratie	hypothermie, koude rillingen, dorst, geneesmiddel-onttrekkingsyndroom, injectieplaatsabsces, injectieplaatscellulitis, injectieplaatscyste, injectieplaats-hematoom	lichaamstemperatuur verlaagd, injectieplaatsnecrose, injectieplaatsulcus
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			vallen		

- <sup>a</sup> De frequentie van bijwerkingen is gekwalificeerd als 'niet bekend' omdat ze niet werden waargenomen in klinische studies met paliperidonpalmitaat. Ze zijn afgeleid van ofwel spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie niet kan worden vastgesteld, ofwel van gegevens van klinische studies met en/of postmarketingmeldingen van risperidon (alle formuleringen) of oraal paliperidon.
- <sup>b</sup> Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.
- <sup>c</sup> Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.
- <sup>d</sup> In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,32% van de met Xeplion behandelde personen, tegenover 0,39% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,65% bij alle personen behandeld met Xeplion.
- <sup>e</sup> **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** generaliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem. **Menstruatiestoornis omvat:** verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

### Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Anafylactische reactie*

Bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon konden verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld na injectie met Xeplion (zie rubriek 4.4).

#### *Reacties op de injectieplaats*

De vaakst gemelde bijwerking in relatie tot de injectieplaats was pijn. De meerderheid van deze reacties waren volgens de meldingen mild tot matig ernstig. De beoordeling door de patiënt van de pijn op de injectieplaats, met behulp van een visuele analoge schaal, heeft de neiging na verloop van tijd af te nemen in frequentie en intensiteit in alle fase 2- en fase 3- studies met Xeplion. Injecties in de deltaspier werden als iets pijnlijker ervaren dan soortgelijke injecties in de bilspeer. Andere reacties op de injectieplaats waren meestal mild in intensiteit en omvatten verharding (vaak), pruritus (soms) en noduli (zelden).

#### *Extrapiramidale symptomen (EPS)*

EPS omvatte een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, stramme spieren, akinesie, stijve nek, stijve spieren, parkinsonachtige gang en

abnormale glabellareflex, parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless leg-syndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Er moet opgemerkt worden dat een breder spectrum aan symptomen wordt vermeld die niet noodzakelijkerwijs extrapiramidaal van oorsprong zijn.

#### *Gewichtstoename*

In de 13 weken durende studie met de startdosering van 150 mg liet het deel van de patiënten met een abnormale gewichtstoename van  $\geq 7\%$  een dosisgerelateerde tendens zien met een incidentie van 5% in de placebogroep, tegenover een incidentie van respectievelijk 6%, 8% en 13% in de Xeplion 25 mg, 100 mg en 150 mg groepen.

Tijdens de 33 weken durende open-label transitie-/onderhoudsperiode van het langdurige recidiefpreventie-onderzoek voldeed 12% van de met Xeplion behandelde patiënten aan dit criterium (gewichtstoename van  $\geq 7\%$  van de dubbelblinde fase tot het eindpunt); de gemiddelde (SD) gewichtsverandering ten opzichte van de open-label uitgangswaarde was +0,7 (4,79) kg.

#### *Hyperprolactinemie*

In klinische studies werd een mediane stijging in serumprolactine gezien bij patiënten van beide geslachten die Xeplion toegediend kregen. Bijwerkingen die mogelijk duiden op een verhoogde prolactinespiegel (zoals amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden gemeld bij  $< 1\%$  van alle patiënten.

#### Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrillatie, ventriculaire tachycardie), plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes kunnen optreden met antipsychotica.

Gevalen van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose, zijn gemeld met antipsychotica (frequentie niet bekend).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen bij overdosering een overdreven uiting van de bekende effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventrikelfibrillatie zijn gemeld bij een patiënt na een overdosering met oraal paliperidon. Bij acute overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

### Behandeling

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel dient men rekening te houden met de verlengde afgifte van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen paliperidon. Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven, en dat de betrokkene voldoende zuurstof en beademing krijgt.

Onmiddellijk dient cardiovasculair onderzoek plaats te vinden bestaande uit een continue opvolging van mogelijke aritmieën door middel van ECG. Voor de behandeling van hypotensie en circulaire collaps dienen geschikte maatregelen te worden genomen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathicomimetica. Bij ernstige extrapiramidale symptomen dienen anticholinergica te worden toegediend. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht en opvolging te blijven tot hij hersteld is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX13

Xeplion bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidon.

#### Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- en dopaminerge D<sub>2</sub>-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H<sub>1</sub>-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D<sub>2</sub>-antagonist is, wat voor zover bekend de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante, centrale serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

#### Klinische werkzaamheid

##### *Acute behandeling van schizofrenie*

De werkzaamheid van Xeplion bij de acute behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in vier kortdurende (één van 9 weken en drie van 13 weken), dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met vaste dosis van acuut recidiverende volwassen gehospitaliseerde patiënten die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie. De vaste doses Xeplion in deze studies werden toegediend op dag 1, 8 en 36 in de 9 weken durende studie en vervolgens op dag 64 van de 13 weken durende studies. Er was geen aanvullende suppletie met orale antipsychotica nodig tijdens de acute behandeling van schizofrenie met Xeplion. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de afname van de totaalscore op de 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)', zoals in de onderstaande tabel wordt weergegeven. De PANSS is een gevalideerde, uit meerdere items bestaande schaal met vijf factoren om positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerd denken, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie te evalueren. Het functioneren werd geëvalueerd met behulp van de Personal and Social Performance (PSP) schaal. De PSP is een gevalideerd, door artsen te beoordelen instrument dat het persoonlijke en sociale functioneren in vier domeinen meet: sociaal nuttige activiteiten (werk en studie), persoonlijke en sociale relaties, zelfverzorging en storende en agressieve gedragingen.

In een 13 weken durende studie (n=636) waarbij drie vaste doses Xeplion (eerste injectie in de deltaspier van 150 mg, gevolgd door 3 toedieningen in de bilspier of de deltaspier van 25 mg/4 weken, 100 mg/4 weken of 150 mg/4 weken) werden vergeleken met placebo, waren de drie doses Xeplion superieur aan placebo voor wat betreft het verbeteren van de PANSS totaalscore. In deze studie vertoonden zowel de 100 mg/4 weken- als de 150 mg/4 weken-, maar niet de 25 mg/4 weken-behandelgroepen een statistische superioriteit ten opzichte van placebo voor wat betreft de PSP-score. Deze resultaten ondersteunen de werkzaamheid gedurende de gehele behandelduur en verbetering van de PANSS en werden al op dag 4 gezien met een significant verschil ten opzichte van placebo in de 25 mg en 150 mg Xeplion-groepen op dag 8.

De resultaten van de andere studies leverden statistisch significante resultaten op in het voordeel van Xeplion, met uitzondering van de 50 mg-dosis in één studie (zie de tabel hieronder).

Totaalscores ' Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)' voor schizofrenie - Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF voor de studies R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 en R092670-PSY-3007: Primary Efficacy Analysis Set					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155	--	n = 161	n = 160
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Gemiddelde verandering (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-waarde (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132	--	n = 93	n = 94	n = 30
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Gemiddelde verandering (SD)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-waarde (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	--
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Gemiddelde verandering (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-waarde (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66	--	n = 63	n = 68	--
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Gemiddelde verandering (SD)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
P-waarde (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

\* In studie R092670-PSY-3007 werd aan alle patiënten in de Xeplion-behandelgroepen op dag 1 een startdosis van 150 mg toegediend, gevolgd door de toegewezen dosis.

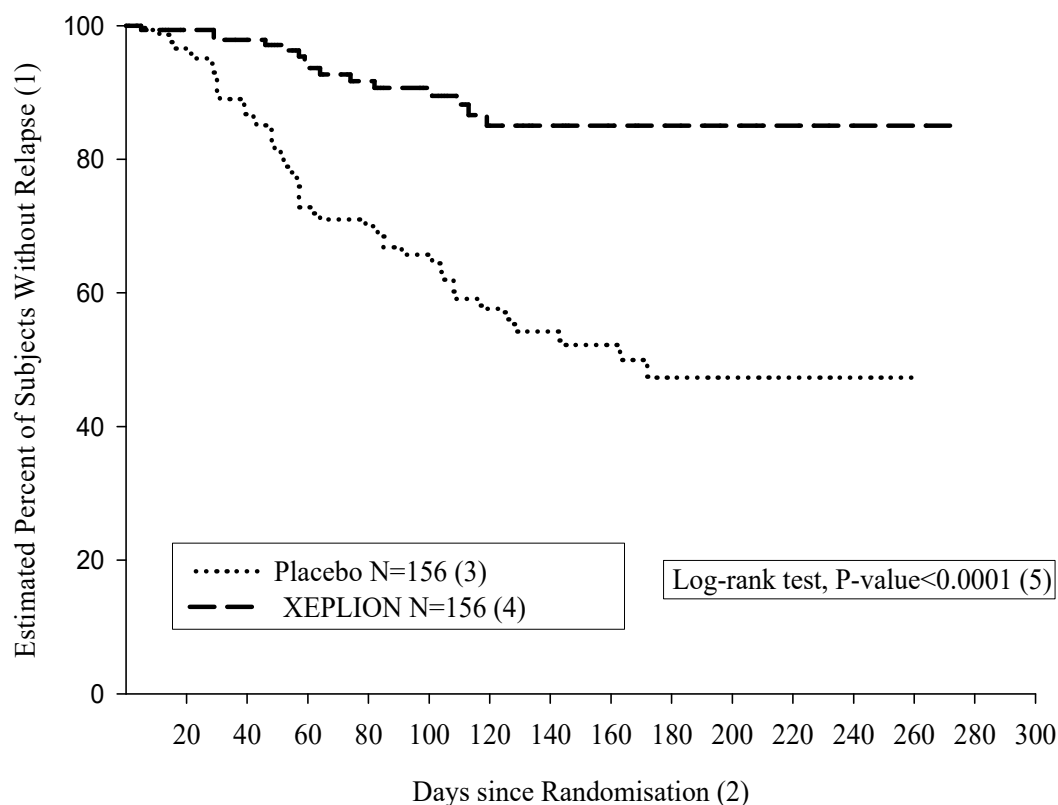
Opmerking: Een negatieve verandering in de score duidt op een verbetering.

#### *Behoud van symptoombeheersing en uitstel van recidive van schizofrenie*

De werkzaamheid van Xeplion in het behoud van de symptoomcontrole en het uitstellen van een recidief van schizofrenie werd vastgesteld in een langetermijn dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met flexibele dosis met 849 niet-oudere volwassen patiënten die aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie voldeden. Deze studie omvatte een 33 weken durende open-label acute behandel- en stabilisatiefase, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase voor observatie van een recidief en een 52 weken durende open-label verlengingsperiode. In deze studie werden doses Xeplion van 25, 50, 75 en 100 mg maandelijks toegediend; de 75 mg-dosis was alleen in de 52-weeken open-label verlenging toegestaan. De patiënten ontvingen aanvankelijk flexibele doses (25-100 mg) Xeplion gedurende een 9 weken durende overgangperiode, gevolgd door een 24 weken durende onderhoudsperiode, waarbij de patiënten een PANSS-score van  $\leq 75$  moesten hebben.

Dosisaanpassingen waren alleen toegestaan in de eerste 12 weken van de onderhoudsperiode. In totaal werden 410 gestabiliseerde patiënten gerandomiseerd tot ofwel Xeplion (mediane duur 171 dagen [bereik 1 dag tot 407 dagen]) ofwel placebo (mediane duur 105 dagen [bereik 8 dagen tot 441 dagen]) tot zij een recidief van schizofreniesymptomen ondervonden in de dubbelblinde fase van variabele lengte. De studie werd vroegtijdig gestopt vanwege gebleken werkzaamheid, aangezien er een

significant langere tijd tot recidief ( $p < 0,0001$ , afbeelding 1) werd gezien bij patiënten die werden behandeld met Xeplion, vergeleken met placebo (hazard ratio = 4,32; 95% BI: 2,4-7,7).



**Afbeelding 1:** Kaplan-Meier plot van tijd tot recidief – Interimanalyse (Intent-to-Treat interim analyseset)

- (1) Geschat percentage van patiënten zonder recidief
- (2) Dagen sinds randomisering
- (3) Placebo N=156
- (4) Xeplion N=156
- (5) Log-rank test, P-waarde < 0,0001

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xeplion in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie en distributie

Paliperidonpalmitaat is de palmitaatester-prodrug van paliperidon. Vanwege zijn extreem lage oplosbaarheid in water lost paliperidonpalmitaat langzaam op na intramusculaire injectie voordat het wordt gehydrolyseerd tot paliperidon en wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. Na een eenmalige intramusculaire dosis stijgt de plasmaconcentratie van paliperidon langzaam tot een maximale plasmaconcentratie bij een mediane  $T_{max}$  van 13 dagen. De afgifte van het werkzame bestanddeel begint al op dag 1 en duurt minstens 4 maanden.

Na intramusculaire injectie van eenmalige doses (25-150 mg) in de deltaspier werd gemiddeld een 28% hogere  $C_{max}$  gezien, vergeleken met injectie in de bilspier. De twee eerste intramusculaire

injecties van 150 mg op dag 1 en 100 mg op dag 8 in de deltapier helpen de therapeutische concentraties snel te bereiken. Het afgifteprofiel en doseringsschema van Xeplion resulteren in langdurige therapeutische concentraties. De totale blootstelling van paliperidon na toediening van Xeplion was dosisproportioneel over een dosisbereik van 25-150 mg en minder dan dosisproportioneel voor  $C_{max}$  bij doses van meer dan 50 mg. De gemiddelde steady-state piek-dalratio voor een Xeplion-dosis van 100 mg bedroeg 1,8 na toediening in de bilspier en 2,2 na toediening in de deltapier. De mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening van Xeplion over het dosisbereik van 25-150 mg varieerde van 25 tot 49 dagen.

De absolute biologische beschikbaarheid van paliperidonpalmitaat na toediening van Xeplion is 100%.

Na toediening van paliperidonpalmitaat gaan de (+) en (-) enantiomeren van paliperidon in elkaar over, waarbij een AUC (+) tot (-) ratio van circa 1,6-1,8 wordt bereikt.

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

### Biotransformatie en eliminatie

Eén week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg  $^{14}C$ -paliperidon met onmiddellijke afgifte werd 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer 80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering, en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 6,5% van de dosis. Hoewel *in vitro*-studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van oraal paliperidon geen detecteerbare verschillen aan in de klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro*-studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen, die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, en CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt.

*In vitro*-studies hebben aangetoond dat paliperidon een substraat is van P-gp en een zwakke remmer van P-gp in hoge concentraties. Er zijn geen *in vivo*-gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is niet bekend.

### Langwerkende paliperidonpalmitaatinjectie versus oraal paliperidon met verlengde afgifte

Xeplion is ontwikkeld voor het afgeven van paliperidon over een periode van een maand, terwijl oraal paliperidon met verlengde afgifte dagelijks wordt toegediend. Het startschema voor Xeplion (150 mg/100 mg in de deltapier op dag 1/dag 8) werd opgezet om snel steady-state paliperidonconcentraties te bereiken bij aanvang van de behandeling zonder orale suppletie.

Over het algemeen lagen de totale plasmaconcentraties met Xeplion bij aanvang binnen het blootstellingsbereik dat werd gezien met 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte. Het gebruik van het startschema voor Xeplion stelt patiënten in staat binnen dit blootstellingsbereik van 6-12 mg oraal paliperidon met verlengde afgifte te blijven, ook op de dagen met de laagste bloedspiegels, kort voor de toediening (dag 8 en dag 36). Vanwege het verschil in mediane farmacokinetische profielen tussen de twee geneesmiddelen, moet bij het direct vergelijken van de farmacokinetische eigenschappen de nodige voorzichtigheid worden betracht.

### Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. Hoewel Xeplion niet werd onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie, is een dosisaanpassing bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie niet nodig. In een studie met oraal paliperidon bij personen met matige

leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Paliperidon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

#### Nierinsufficiëntie

Het gebruik van een eenmalige orale tablet paliperidon 3 mg met verlengde afgifte werd onderzocht bij personen met verschillende gradaties van nierfunctie. Eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende geschatte creatinineklaring. De totale klaring van paliperidon bij personen met een verminderde nierfunctie bleek gemiddeld met 32% afgenomen bij milde (CrCl = 50 tot < 80 ml/min), 64% bij matige (CrCl = 30 tot < 50 ml/min) en 71% bij ernstige (CrCl = 10 tot < 30 ml/min) nierinsufficiëntie, hetgeen overeenkomt met een gemiddelde stijging in afgifte ( $AUC_{inf}$ ) van respectievelijk een 1,5-, 2,6- en 4,8-voudig toegenomen blootstelling ten opzichte van gezonde personen. Op basis van een beperkt aantal observaties met Xeplion bij personen met milde nierinsufficiëntie en farmacokinetische simulaties wordt een lagere dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

#### Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse gaf geen aanwijzing voor leeftijdsgerelateerde verschillen in farmacokinetiek.

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

Farmacokinetische studies met paliperidonpalmitaat hebben een iets (10-20%) lagere plasmaconcentratie van paliperidon laten zien bij patiënten die te zwaar zijn of bij obese patiënten in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (zie rubriek 4.2).

#### Ras

Populatiefarmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van studies met oraal paliperidon leverde geen bewijs voor verschillen met betrekking tot het ras in de farmacokinetiek van paliperidon na toediening van Xeplion.

#### Geslacht

Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien tussen mannen en vrouwen.

#### Rookgedrag

Op basis van *in vitro*-studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon is niet onderzocht bij Xeplion. Een populatiefarmacokinetische analyse op basis van gegevens met orale paliperidontabletten met verlengde afgifte toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat (de eenmaandelijke formulering) en oraal toegediende paliperidon bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond, zoals sedatie en prolactinegedeïeerd effecten op de borstklieren en de genitaliën. Bij dieren die werden behandeld met paliperidonpalmitaat werd een ontstekingsreactie gezien op de plaats van de intramusculaire injectie. Nu en dan trad abcesvorming op.

In reproductiestudies bij de rat met oraal risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werden bijwerkingen gezien op het geboortegewicht en de overleving van de



nakomelingen. Er werd geen embryotoxiciteit of misvorming gezien na intramusculaire toediening van paliperidonpalmitaat aan zwangere ratten tot de hoogste dosis (160 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 4,1 keer het blootstellingsniveau bij de mens met de maximaal aanbevolen dosis van 150 mg. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen.

Paliperidonpalmitaat en paliperidon waren niet genotoxisch. Bij carcinogeniteitsonderzoek met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename gezien van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en adenomen van de borstklieren (bij beide soorten). De carcinogene potentie van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat werd beoordeeld bij ratten. Er was een statistisch significante toename in borstklieradenocarcinomen bij vrouwelijke ratten met 10, 30 en 60 mg/kg/maand. Mannelijke ratten lieten een statistisch significante stijging zien in borstklieradenomen en -carcinomen met 30 en 60 mg/kg/maand, wat 1,2 en 2,2 maal het blootstellingsniveau is bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 150 mg. Deze tumoren kunnen te maken hebben met een langdurig dopamine D2-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze gegevens bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polysorbaat 20  
Polyethyleenglycol 4.000  
Citroenzuurmonohydraat  
Anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat  
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### 100 mg

1 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een 23G 1-inch veiligheidsnaald (0,64 mm x 25,4 mm).

#### 150 mg

1,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een 23G 1-inch veiligheidsnaald (0,64 mm x 25,4 mm).

Verpakkingsgroottes:

1 verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden.

Startbehandelingsverpakking:

Elke verpakking bevat 1 verpakking van Xeplion 150 mg en 1 verpakking van Xeplion 100 mg.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/006

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 16 december 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
België

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 25 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdihydrogenfosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
1 voorgevulde spuit van 0,25 ml  
2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xeplion 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xeplion 25 mg injectievloeistof  
paliperidon  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

25 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 50 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdihydrogenfosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
1 voorgevulde spuit van 0,5 ml  
2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xeplion 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xeplion 50 mg injectievloeistof  
paliperidon  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

50 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 75 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4 000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdihydrogenfosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
1 voorgevulde spuit van 0,75 ml  
2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xeplion 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xeplion 75 mg injectievloeistof  
paliperidon  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

75 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 100 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdihydrogenfosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
1 voorgevulde spuit van 1 ml  
2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xeplion 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xeplion 100 mg injectievloeistof  
paliperidon  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

100 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 150 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdihydrogenfosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
1 voorgevulde spuit van 1,5 ml  
2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xeplion 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xeplion 150 mg injectievloeistof  
paliperidon  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

150 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
STARTBEHANDELINGSVERPAKKING  
ETIKET OP BUITENVERPAKKING (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 150 mg  
Xeplion 100 mg  
suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Xeplion 150 mg: Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 150 mg paliperidon.  
Xeplion 100 mg: Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 100 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
Startbehandelingsverpakking  
Elke verpakking bevat 2 voorgevulde spuiten:  
1 voorgevulde spuit met 150 mg paliperidon in 1,5 ml en 2 naalden  
1 voorgevulde spuit met 100 mg paliperidon in 1 ml en 2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xepion 150 mg  
xepion 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS (150 mg VOORGEVULDE SPIJT, COMPONENT VAN  
STARTBEHANDELINGSVERPAKKING – ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 150 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch  
dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor  
injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Dag 1

1 voorgevulde spuit van 1,5 ml

2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xeplion 150 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS (100 mg VOORGEVULDE SPUIT, COMPONENT VAN  
STARTBEHANDELINGSVERPAKKING – ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeplion 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte  
paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat paliperidonpalmitaat, equivalent aan 100 mg paliperidon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, anhydrisch  
dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor  
injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Dag 8

1 voorgevulde spuit van 1 ml

2 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intramusculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/672/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xeplion 100 mg

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Xeplion 25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte**  
**Xeplion 50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte**  
**Xeplion 75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte**  
**Xeplion 100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte**  
**Xeplion 150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte**

paliperidon

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xeplion en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Xeplion en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Xeplion bevat de werkzame stof paliperidon, die behoort tot de klasse van antipsychotica en wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling voor de symptomen van schizofrenie bij volwassen patiënten die reeds gestabiliseerd zijn met paliperidon of risperidon.

Als is gebleken dat u in het verleden reageerde op paliperidon of risperidon en milde tot matige symptomen heeft, kan uw dokter een behandeling met Xeplion starten zonder dat u daarvoor gestabiliseerd hoeft te worden met paliperidon of risperidon.

Schizofrenie is een aandoening met 'positieve' en 'negatieve' symptomen. Positief betekent een overmaat aan symptomen die normaal niet aanwezig zijn. Een persoon met schizofrenie kan bijvoorbeeld stemmen horen of dingen zien die er niet zijn (hallucinaties genoemd), dingen geloven die niet waar zijn (waanideeën genoemd) of ongewoon achterdochtig zijn naar anderen. Negatief betekent het ontbreken van gedragingen of gevoelens die normaal wel aanwezig zijn. Iemand met schizofrenie kan bijvoorbeeld teruggetrokken zijn en emotioneel niet reageren of kan moeite hebben met duidelijk en logisch spreken. Mensen met deze ziekte kunnen zich ook depressief, angstig, schuldig of gespannen voelen.

Xeplion kan de symptomen van uw ziekte helpen verlichten en verhinderen dat uw symptomen terugkeren.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor een ander antipsychotisch geneesmiddel dat de stof risperidon bevat.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt. Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Oudere patiënten met dementie die met andere vergelijkbare geneesmiddelen worden behandeld, kunnen echter een verhoogd risico hebben op een beroerte of op overlijden. (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen).

Alle geneesmiddelen hebben bijwerkingen en enkele van de bijwerkingen van dit geneesmiddel kunnen de symptomen van andere medische aandoeningen verergeren. Daarom is het belangrijk met uw arts te praten over de onderstaande aandoeningen die mogelijk kunnen verergeren tijdens de behandeling met dit geneesmiddel:

- als u de ziekte van Parkinson heeft
- als bij u ooit eerder een aandoening is vastgesteld met symptomen als een verhoogde temperatuur en stijve spieren (ook bekend als maligne neurolepticasyndroom)
- als u ooit eerder last had van ongewone bewegingen van de tong of het gezicht (tardieve dyskinesie)
- als u weet dat u in het verleden weinig witte bloedcellen heeft gehad (wat al of niet veroorzaakt kan zijn geweest door andere geneesmiddelen)
- als u suikerziekte heeft (diabetes mellitus) of een verhoogd risico daarop
- als u borstkanker heeft gehad of een tumor in de hypofyse in de hersenen
- als u een hartziekte heeft of een behandeling daarvoor krijgt, waardoor bij u de kans groter is op een lage bloeddruk
- als u een lage bloeddruk heeft wanneer u plotseling gaat staan of rechtop gaat zitten
- als u epilepsie heeft
- als u nierproblemen heeft
- als u leverproblemen heeft
- als u een aanhoudende en/of pijnlijke erectie heeft
- als u problemen heeft om de normale lichaamstemperatuur onder controle te houden of last heeft van te hoge lichaamstemperatuur
- als u een abnormaal hoog gehalte van het hormoon prolactine in uw bloed heeft of als u een tumor heeft die mogelijk afhankelijk is van prolactine
- als u of iemand anders in uw familie wel eens trombose (bloedpropjes) heeft gehad, omdat het gebruik van antipsychotica in verband wordt gebracht met het ontstaan van trombose.

Als u een van deze aandoeningen heeft, overleg dan met uw arts. Het kan zijn dat deze uw dosis wil aanpassen of u enige tijd wil opvolgen.

Aangezien bij patiënten die dit geneesmiddel gebruikten in zeer zeldzame gevallen gevaarlijk lage aantallen zijn gezien van een bepaald type witte bloedcellen, die nodig zijn om infecties in uw bloed te bestrijden, kan het zijn dat uw arts bij u het aantal witte bloedcellen zal controleren.

Zelfs als u eerder wel goed tegen oraal paliperidon of risperidon kon, kan er in zeldzame gevallen een allergische reactie optreden nadat u injecties met Xeplion heeft gekregen. Zoek direct medische hulp als u last krijgt van huiduitslag, zwelling van uw keel, jeuk, of problemen met ademen, want dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.

Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaamsgewicht toeneemt. Aanzienlijke gewichtstoename kan schade toebrengen aan uw gezondheid. Uw arts dient u regelmatig te wegen.

Aangezien bij patiënten die dit geneesmiddel gebruikten diabetes mellitus of verergering van reeds bestaande diabetes mellitus is gezien, moet uw arts u controleren op tekenen van te veel suiker in uw bloed. Bij patiënten met reeds bestaande diabetes mellitus moet de bloedsuikerspiegel regelmatig gecontroleerd worden.

Aangezien dit geneesmiddel de drang tot braken kan verminderen, bestaat er een kans dat de normale reactie van het lichaam op inslikken van giftige stoffen of andere medische aandoeningen wordt gemaskeerd.

Tijdens een operatie aan het oog vanwege vertroebeling van de lens (staar of cataract), kan het zijn dat de pupil (het zwart gekleurde cirkeltje in het midden van uw oog) niet groot genoeg wordt. Ook kan de iris (het gekleurde deel van het oog) tijdens de operatie slap worden en dat kan tot schade aan het oog leiden. Als er bij u een oogoperatie gepland wordt, zorg dan dat u aan uw oogarts vertelt dat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel is niet geschikt voor personen jonger dan 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Xeplion nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Bij het gebruik van dit geneesmiddel samen met carbamazepine (een geneesmiddel tegen epilepsie en om de gemoedstoestand te stabiliseren) kan het zijn dat uw dosis van dit geneesmiddel aangepast moet worden.

Aangezien dit geneesmiddel voornamelijk in de hersenen werkzaam is, kunnen door invloed van andere geneesmiddelen die in de hersenen werken, zoals andere psychiatrische geneesmiddelen, opioïden, antihistaminica en slaapmiddelen, de bijwerkingen zoals slaperigheid of andere effecten op de hersenen erger worden.

Aangezien dit geneesmiddel de bloeddruk kan verlagen, moet men voorzichtig zijn als dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen.

Dit geneesmiddel kan het effect van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson en tegen 'rusteloze benen' verminderen (bijv. levodopa).

Dit geneesmiddel kan afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG) veroorzaken die zich manifesteren als een lange tijdsduur waarmee een elektrische impuls door een bepaald deel van het hart gaat ('QT-verlenging'). Andere geneesmiddelen met dit effect zijn middelen voor de behandeling van hartritmestoornissen, voor de behandeling van infecties en andere antipsychotica.

Als u gevoelig bent voor het ontwikkelen van epileptische aanvallen, kan dit geneesmiddel de kans dat u deze krijgt, vergroten. Andere geneesmiddelen met dit effect zijn bepaalde middelen voor de behandeling van depressie, voor de behandeling van infecties en andere antipsychotica.

Xeplion dient voorzichtig te worden gebruikt met geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel versterken (psychostimulantia, zoals methylfenidaat).

### **Xeplion en alcohol**

Alcohol dient vermeden te worden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent, tenzij u dit met uw arts heeft afgesproken. De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die paliperidon in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Dit geneesmiddel kan via de moedermelk aan de baby overgedragen worden en kan schadelijk zijn voor de baby. Daarom mag u geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.



### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Tijdens behandeling met dit geneesmiddel kunnen duizeligheid, extreme vermoeidheid en problemen met het zien optreden (zie rubriek 4). Houd hier rekening mee in situaties waarin volledige waakzaamheid nodig is, bijvoorbeeld bij het autorijden of het bedienen van machines.

### **Xeplion bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Dit geneesmiddel wordt door uw arts of andere zorgverlener toegediend. Uw arts vertelt u wanneer u uw volgende injectie moet krijgen. Het is belangrijk dat u uw geplande injectie niet overslaat. Als u de afspraak met uw arts niet kunt nakomen, moet u hem of haar direct bellen zodat zo snel mogelijk een andere afspraak kan worden gemaakt.

U krijgt de eerste injectie (150 mg) en de tweede injectie (100 mg) van dit geneesmiddel in de bovenarm, met een tussentijd van ongeveer één week. Daarna krijgt u iedere maand een injectie (variërend tussen 25 mg en 150 mg) in ofwel de bovenarm ofwel de bil.

Als uw arts u omschakelt van risperidon langwerkende injectie naar dit geneesmiddel dan krijgt u de eerste injectie van dit geneesmiddel (variërend tussen 25 mg en 150 mg) in ofwel de bovenarm ofwel de bil op de datum waarop uw volgende injectie was gepland. Daarna krijgt u iedere maand een injectie (variërend tussen 25 mg en 150 mg) in ofwel de bovenarm ofwel de bil.

Afhankelijk van uw symptomen kan uw arts de hoeveelheid van het geneesmiddel dat u krijgt met één dosisniveau verhogen of verlagen op het moment dat uw maandelijks injectie is gepland.

### **Patiënten met nierproblemen**

Uw arts kan uw dosis van dit geneesmiddel aanpassen op basis van uw nierfunctie. Als u lichte nierproblemen heeft, kan uw arts u een lagere dosis geven. Als u matige tot ernstige nierproblemen heeft, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **Ouderen**

Uw arts kan uw dosis van dit geneesmiddel verlagen als uw nieren minder goed werken.

### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Dit geneesmiddel wordt onder medisch toezicht toegediend; het is daarom onwaarschijnlijk dat u teveel zou krijgen.

Bij patiënten die teveel paliperidon toegediend hebben gekregen, kunnen de volgende symptomen voorkomen:

slaperigheid of verminderd bewustzijn (sedatie), snelle hartslag, lage bloeddruk, een afwijkend elektrocardiogram (registratie van de elektrische geleiding van het hart) of langzame of abnormale bewegingen van het gezicht, het lichaam, de armen of de benen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u geen injecties meer krijgt, zult u geen effect van het geneesmiddel meer ondervinden. Stop nooit met dit geneesmiddel, tenzij uw arts u dit heeft aangeraden, aangezien de symptomen kunnen terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Vertel het uw arts onmiddellijk als u het volgende opmerkt:**

- vorming van bloedstolsels (bloedklonters) in de aderen, vooral in de benen (symptomen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been), die via de bloedvaten in de longen terecht kunnen komen, wat pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze symptomen opmerkt.
- u heeft dementie en merkt dat uw geestelijke toestand plotseling verandert of dat u plotseling last krijgt van zwakte of een verdoofd gevoel van uw gezicht, armen of benen, in het bijzonder aan één kant, of als u onduidelijk gaat praten, zelfs al is het heel kort. Dit kunnen tekenen van een beroerte zijn.
- u krijgt last van koorts, stijve spieren, zweten of een verminderd bewustzijn (een stoornis die 'maligne neurolepticasyndroom' wordt genoemd). Het kan zijn dat u onmiddellijk moet worden behandeld door een arts.
- u bent een man en heeft een langdurige of pijnlijke erectie. Dit heet priapisme. Het kan zijn dat u onmiddellijk moet worden behandeld door een arts.
- u krijgt last van onwillekeurige ritmische bewegingen van de tong, de mond of het gezicht. Het kan zijn dat u moet stoppen met paliperidon.
- u krijgt last van een ernstige allergische reactie, die u herkent aan koorts, zwelling van de mond, het gezicht, de lip(pen) of de tong, benauwdheid, jeuk, huiduitslag en soms daling van de bloeddruk (die tot een ernstige allergische reactie -een anafylactische reactie- kan leiden). Ook als u voorheen oraal risperidon of oraal paliperidon goed heeft verdragen, kunnen er na injecties met paliperidon toch in zeldzame gevallen allergische reacties optreden.
- als u een oogoperatie moet ondergaan, zeg dan tegen de oogarts dat u dit geneesmiddel gebruikt. Tijdens een operatie aan het oog vanwege vertroebeling van de lens (staar of cataract) kan de iris (het gekleurde deel van het oog) slap worden tijdens de operatie (het zogeheten 'floppy iris-syndroom'), en dat kan leiden tot schade aan het oog.
- u weet dat u een gevaarlijke vermindering van het type witte bloedcellen heeft die helpen u te beschermen tegen infecties in uw bloed.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen**

- moeilijk in slaap vallen of doorslapen.

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen**

- symptomen van gewone verkoudheid, urineweginfectie, griepig gevoel
- Xeplion kan de hoeveelheid van een hormoon met de naam prolactine verhogen, wat kan worden aangetoond met een bloedonderzoek (dit kan wel of niet symptomen veroorzaken). Als er symptomen van een hoog prolactinegehalte optreden, kan dit bij mannen gaan om: zwelling van de borsten, moeilijk een erectie kunnen krijgen of houden of andere seksuele stoornissen. Bij vrouwen kan het gaan om: vervelend gevoel in de borsten, lekken van melk uit de borsten, overgeslagen menstruaties of andere problemen met uw cyclus
- hoge hoeveelheid suiker in het bloed, gewichtstoename, gewichtsverlies, verminderde eetlust
- prikkelbaarheid, depressie, angst
- parkinsonisme. Deze aandoening kan omvatten: langzame of verslechterde beweging, gevoel van stijve of gespannen spieren (waardoor uw bewegingen schokkerig worden) en soms zelfs een gevoel dat een beweging even 'bevroest' en dan opnieuw begint. Andere tekenen van parkinsonisme zijn: langzaam, schuifelend lopen, trillen als u verder niet beweegt, versterkte speekselvloed en/of kwijlen en verlies van gelaatsuitdrukking.
- rusteloosheid, gevoel van slaperigheid of verminderde waakzaamheid
- dystonie: dit is een aandoening waarbij de spieren langzaam of aanhoudend onwillekeurig samentrekken. Hoewel het in elk lichaamsdeel kan optreden (en kan leiden tot een abnormale

houding), treft dystonie vaak de spieren van het gezicht, met abnormale bewegingen van de ogen, de mond, de tong of de kaak.

- duizeligheid
- dyskinesie: dit is een aandoening met onwillekeurige spierbewegingen en deze kan herhaalde, spastische, kronkelende of trekkende bewegingen inhouden
- trillen (schudden)
- hoofdpijn
- snelle hartslag
- hoge bloeddruk
- hoest, verstopte neus
- pijn in de buik, braken, misselijkheid, verstopping, diarree, stoornis in de spijsvertering, tandpijn
- verhoogde levertransaminasen in uw bloed
- botpijn of spierpijn, rugpijn, gewrichtspijn
- uitblijven van menstruatie
- koorts, zwakte, vermoeidheid
- een reactie op de injectieplaats waaronder jeuk, pijn of zwelling.

### **Soms voorkomende bijwerkingen: kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen**

- longontsteking, infectie van de borst (bronchitis), luchtweginfectie, infectie van de neus- en bijholtes, blaasinfectie, oorinfectie, schimmelinfectie van de nagels, ontstoken amandelen, huidinfectie
- verlaagd aantal witte bloedcellen, vermindering van het type witte bloedcellen die helpen u te beschermen tegen infectie, bloedarmoede
- allergische reactie
- diabetes of het verergeren van diabetes, toename van insuline in uw bloed (een hormoon dat de hoeveelheid suiker in uw bloed reguleert)
- verhoogde eetlust
- verlies van eetlust leidend tot ondervoeding en laag lichaamsgewicht
- hoge hoeveelheid triglyceriden (een vet) in het bloed, verhoogd cholesterol in uw bloed
- slaapstoornis, opgetogen stemming (manie), verminderde seksuele drift, zenuwachtigheid, nachtmerries
- tardieve dyskinesie (trekkerige of schokkerige, niet te beheersen bewegingen in uw gezicht, tong of andere lichaamsdelen). Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als u onwillekeurige ritmische bewegingen van uw tong, mond en gezicht ervaart. Het kan dan nodig zijn te stoppen met dit geneesmiddel.
- flauwvallen, een rusteloze drang om lichaamsdelen te bewegen, duizeligheid bij het rechtop staan, aandachtsstoornis, spraakproblemen, smaakverlies of abnormale smaak, verminderd gevoel van de huid voor pijn en aanraking, een tintelend, prikkelend of verdoofd gevoel van de huid
- wazig zien, ooginfectie of bindvliesontsteking, droog oog
- draaierig gevoel (vertigo), oorsuizen, oorpijn
- een onderbreking van de elektrische geleiding tussen het bovenste en onderste deel van het hart, abnormale elektrische geleiding van het hart, verlenging van het QT-interval van uw hart, snelle hartslag bij het rechtop staan, vertraagde hartslag, abnormale elektrische registratie van het hart (elektrocardiogram of ECG), een fladderend of bonzend gevoel in uw borst (hartkloppingen)
- lage bloeddruk, lage bloeddruk bij het rechtop staan (daardoor kunnen sommige mensen die dit geneesmiddel gebruiken zich licht in het hoofd of duizelig voelen, of kunnen ze flauwvallen als ze plotseling rechtop gaan staan of zitten)
- kortademigheid, keelpijn, neusbloedingen
- ongemak in de buik, maag- of darminfectie, moeite met slikken, droge mond
- overmatige darmgassen of winderigheid
- verhoogd GGT (een leverenzym met de naam gamma-glutamyltransferase) in uw bloed, verhoogde leverenzymen in uw bloed

- galbulten (of netelroos), jeuk, huiduitslag, haarverlies, eczeem, droge huid, rode huid, puistjes, ontsteking (abces) onder de huid
- verhoogd CPK (creatinefosfokinase) in uw bloed: een enzym dat soms vrijkomt bij spierafbraak
- spierkrampen, stijve gewrichten, spierzwakte
- incontinentie (niet kunnen ophouden) van urine, vaak moeten plassen, pijn bij het plassen
- erectiestoornis, stoornis met de zaadlozing, overgeslagen menstruaties of andere problemen met uw cyclus (bij vrouwen), ontwikkeling van borsten bij mannen, seksuele stoornis, pijn in de borsten, lekken van melk uit de borsten
- gezwollen gezicht, mond, ogen of lippen, gezwollen lichaam, armen of benen
- verhoogde lichaamstemperatuur
- een verandering in uw manier van lopen
- pijn op de borst, vervelend gevoel op de borst, zich niet lekker voelen
- verharding van de huid
- vallen.

### **Zelden voorkomende bijwerkingen: kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen**

- ooginfectie
- ontsteking van de huid door mijten, schilferachtige jeukende (hoofd)huid
- toename van eosinofielen (een type witte bloedcel) in uw bloed
- minder bloedplaatjes (bloedcellen die bloedingen helpen te stoppen)
- schudden van het hoofd
- ontoereikende uitscheiding van een hormoon dat de hoeveelheid urine reguleert
- suiker in de urine
- levensbedreigende complicaties (gevolgen) van niet onder controle gebrachte diabetes
- lage hoeveelheid suiker in het bloed
- overmatig water drinken
- niet bewegen of reageren terwijl u wakker bent (katatonie)
- verwardheid
- slaapwandelen
- gebrek aan emotie
- geen orgasme kunnen krijgen
- maligne neurolepticasyndroom (verwardheid, verminderd of verlies van bewustzijn, hoge koorts en ernstige spierstijfheid), problemen met de bloedvaten in de hersenen, waaronder plotseling verlies van bloedtoevoer naar de hersenen (beroerte of miniberoerte), niet reageren op prikkels, bewustzijnsverlies, laag bewustzijnsniveau, stuipen (epileptische aanvallen), evenwichtsstoornis
- abnormale coördinatie
- glaucoom (verhoogde druk in de oogbol)
- problemen met het bewegen van uw ogen, oogrollen, overgevoeligheid van de ogen voor licht, verhoogde traanvorming, rode ogen
- boezemfibrillatie (een abnormaal hartritme), onregelmatige hartslag
- bloedklonters (propjes) in de longen, wat pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze symptomen opmerkt.
- bloedklonters (propjes) in de aderen, vooral in de benen (symptomen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been). Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze symptomen opmerkt
- overmatig blozen
- moeilijk ademen tijdens de slaap (slaapapneu)
- verstopping in de longen, verstopping van de luchtwegen
- krakend geluid in de longen, piepen
- ontsteking van de alveesklier, gezwollen tong, ontlasting niet kunnen ophouden, zeer harde ontlasting
- een verstopping in de darmen
- gesprongen lippen
- huiduitslag die te maken heeft met het geneesmiddel, verdikking van de huid, hoofdroos

- afbraak van spiervezels en pijn in de spieren (rabdomyolyse)
- gezwollen gewrichten
- niet kunnen plassen
- vervelend gevoel in de borsten, vergroting van uw borstklieren, vergrote borsten, vaginale afscheiding
- priapisme (een langdurige erectie van de penis waarvoor een operatie nodig kan zijn)
- zeer lage lichaamstemperatuur, koude rillingen, zich dorstig voelen
- symptomen door het stoppen met het geneesmiddel
- opeenhoping van etter veroorzaakt door een infectie op de plaats van de injectie, diepe infectie in de huid, een cyste op de plaats van de injectie, blauwe plek op de plaats van de injectie.

**Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald**

- gevaarlijke vermindering van het type witte bloedcellen die helpen u te beschermen tegen infecties in uw bloed
- ernstige allergische reactie die wordt gekenmerkt door koorts, gezwollen mond, gezicht, lip of tong, kortademigheid, jeuk, huiduitslag en soms een daling van de bloeddruk
- gevaarlijk overmatig water drinken
- slaapgerelateerde eetstoornis
- coma door niet onder controle gebrachte diabetes
- minder zuurstof in delen van uw lichaam (door verminderde bloedstroom)
- snel en oppervlakkig ademen, longontsteking veroorzaakt door het inademen van voedsel, stemstoornis
- te weinig beweging van de darmspieren wat verstopping veroorzaakt
- geel worden van de huid en de ogen (geelzucht)
- ernstige of levensbedreigende huiduitslag met blaren en afschilferende huid. De uitslag kan beginnen in en rond de mond, neus, ogen en geslachtsorganen. Daarna kan de uitslag verspreiden naar andere plaatsen op het lichaam (Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse)
- ernstige allergische reactie met zwelling waarbij ook de keel betrokken kan zijn wat kan leiden tot moeite met ademen
- verkleurde huid
- abnormale houding
- pasgeboren baby's van moeders die Xeplion hebben gebruikt tijdens hun zwangerschap kunnen te maken krijgen met bijwerkingen van het geneesmiddel en/of ontwenningverschijnselen, zoals prikkelbaarheid, vertraagde of aanhoudende samentrekkingen van spieren, beven, slaperigheid en problemen met de ademhaling of voeding
- een afname in lichaamstemperatuur
- dode huidcellen op de injectieplaats en een zweer op de injectieplaats

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is paliperidon.

Elke Xeplion 25 mg voorgevulde spuit bevat 39 mg paliperidonpalmitaat in 0,25 ml.

Elke Xeplion 50 mg voorgevulde spuit bevat 78 mg paliperidonpalmitaat in 0,5 ml.

Elke Xeplion 75 mg voorgevulde spuit bevat 117 mg paliperidonpalmitaat in 0,75 ml.

Elke Xeplion 100 mg voorgevulde spuit bevat 156 mg paliperidonpalmitaat, in 1 ml.

Elke Xeplion 150 mg voorgevulde spuit bevat 234 mg paliperidonpalmitaat, in 1,5 ml.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Polysorbaat 20

Polyethyleenglycol 4.000

Citroenzuurmonohydraat

Watervrij dinatriumwaterstoffosfaat

Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

### **Hoe ziet Xeplion eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Xeplion is een witte tot gebroken witte suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit.

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden.

Startbehandelingsverpakking:

Elke verpakking bevat 1 doos met Xeplion 150 mg en 1 doos met Xeplion 100 mg.

Het kan zijn dat niet al deze verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

### **Fabrikant**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Authorisation Holder.

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 45 94 82 82  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 6789 3561  
lv@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

**Andere informatiebronnen**

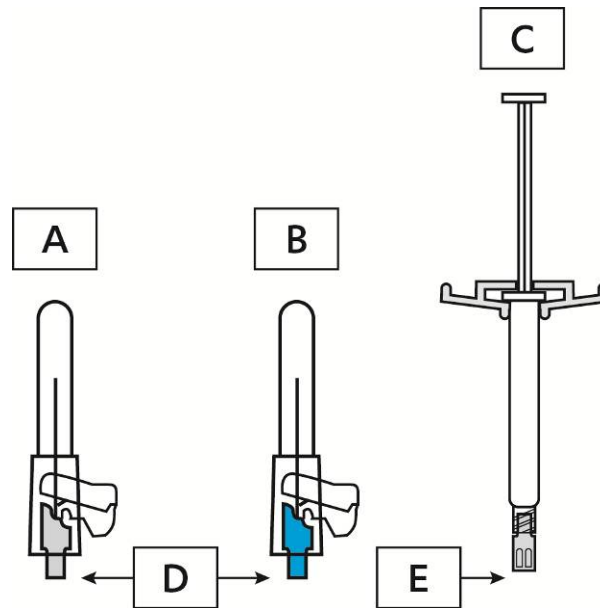
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.



**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en moet worden gelezen door de arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg samen met de volledige voorschrijfinformatie (Samenvatting van de productkenmerken).**

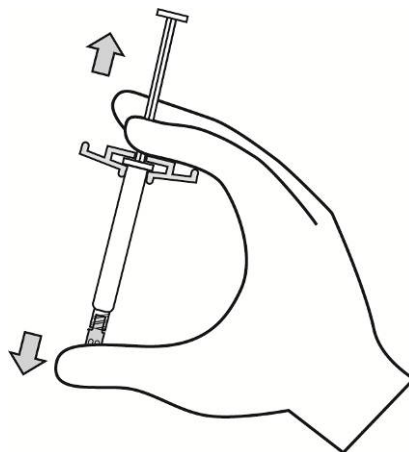
Deze suspensie voor injectie is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Deze moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes. Ze mag niet worden gebruikt als de spuit visueel niet vrij is van vreemde deeltjes.

De verpakking bevat een voorgevulde spuit en 2 veiligheidsnaalden (een 1½-inch 22 gauge naald [38,1 mm x 0,72 mm] en een 1-inch 23 gauge naald [25,4 mm x 0,64 mm]) voor intramusculaire injectie. Xeplion is ook verkrijgbaar als startbehandelingsverpakking met twee voorgevulde spuiten (150 mg + 100 mg) en 2 extra veiligheidsnaalden.



- (A) 22 G x 1½" (Grijze conus)
- (B) 23 G x 1" (Blauwe conus)
- (C) Voorgevulde spuit
- (D) Conus
- (E) Dop

1. Schud de spuit krachtig gedurende minimaal 10 seconden om een homogene suspensie te verkrijgen.



2. Kies de juiste naald.

De eerste startdosis Xeplion (150 mg) moet worden toegediend op dag 1 in de DELTASPIER met de naald voor injectie in de DELTASPIER. Eén week later (dag 8) moet de tweede startdosis Xeplion (100 mg) ook in de DELTASPIER worden toegediend met de naald voor injectie in de DELTASPIER.

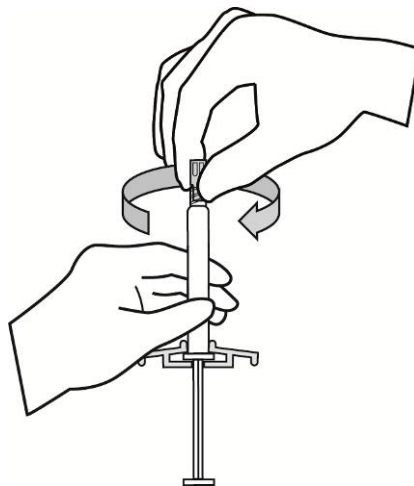
Als de patiënt omgeschakeld wordt van risperidon langwerkende injectie naar Xeplion, kan de eerste injectie Xeplion (variërend tussen 25 mg en 150 mg) toegediend worden in ofwel de DELTA- ofwel de BILSPIER, met de daarvoor bestemde injectienaald op het moment waarop de volgende injectie is ingepland.

Vervolgens kunnen de maandelijkse onderhoudsinjecties toegediend worden in ofwel de DELTA- ofwel de BILSPIER, met de juiste injectienaald.

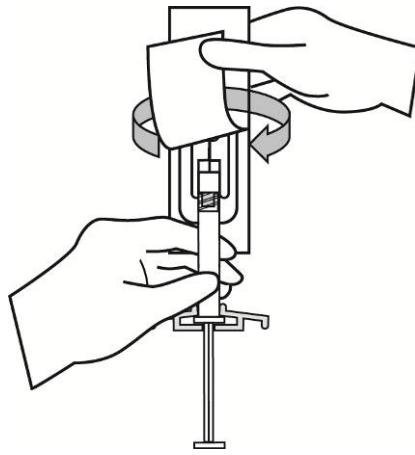
Voor injectie in de DELTASPIER en als de patiënt < 90 kg weegt, gebruik de 1-inch, **23** gauge naald (25,4 mm x 0,64 mm) (naald met **blauw**gekleurde conus); als de patiënt ≥ 90 kg weegt, gebruik de 1½-inch, **22** gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm) (naald met **grijs**gekleurde conus).

Voor injectie in de BILSPIER, gebruik de 1½-inch, **22** gauge naald (38,1 mm x 0,72 mm) (naald met **grijs**gekleurde conus).

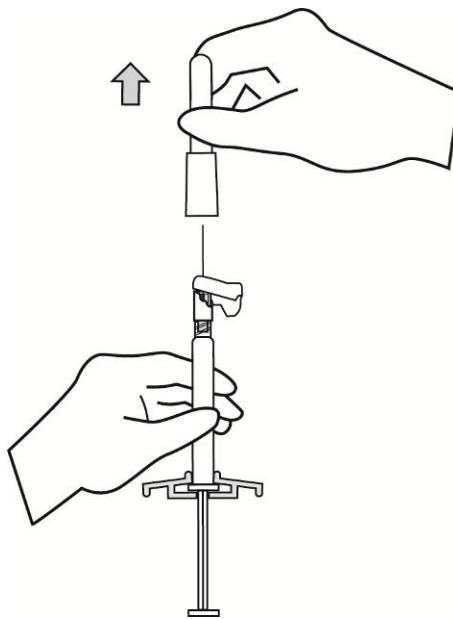
3. Pak de spuit vast met de dop naar boven en verwijder met een voorzichtige, draaiende beweging de rubber dop.



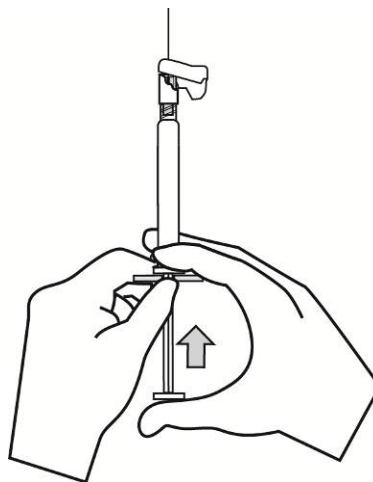
4. Trek het blisterzakje van de veiligheidsnaald voor de helft open. Neem de beschermhuls van de naald met behulp van de plastic verpakking vast. Houd de spuit omhoog gericht. Bevestig de veiligheidsnaald op de spuit met een voorzichtige, draaiende beweging om barsten in of schade aan de naaldconus te voorkomen. Controleer voor toediening altijd op tekenen van beschadiging of lekkage.



5. Trek de beschermhuls met een rechte beweging van de naald af. Draai niet aan de beschermhuls want hierdoor kan de naald losraken van de spuit.



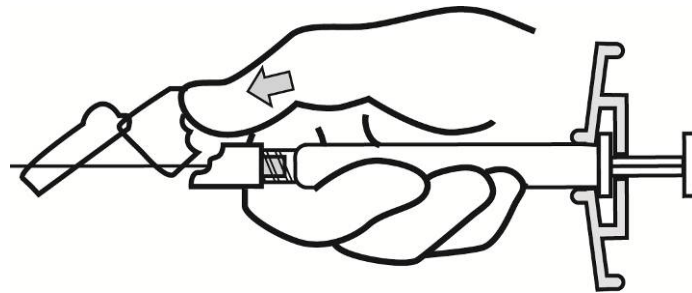
6. Houd de spuit met de bevestigde naald rechtop om de lucht eruit te verwijderen. Verwijder de lucht uit de spuit door de zuiger voorzichtig in te drukken.



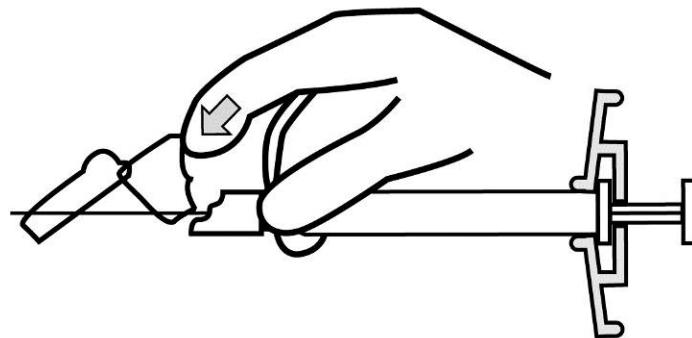
7. Injecteer de gehele inhoud intramusculair langzaam en diep in de gekozen delta- of bilspier van de patiënt. **Niet intravasculair of subcutaan toedienen.**

8. Nadat de injectie is voltooid, gebruikt u de duim of vinger van één hand (8a, 8b) of een vlak oppervlak (8c) om het naaldbeschermingsmechanisme te activeren. Het mechanisme is volledig geactiveerd zodra een 'klik' is gehoord. Gooi de spuit met naald op passende wijze weg.

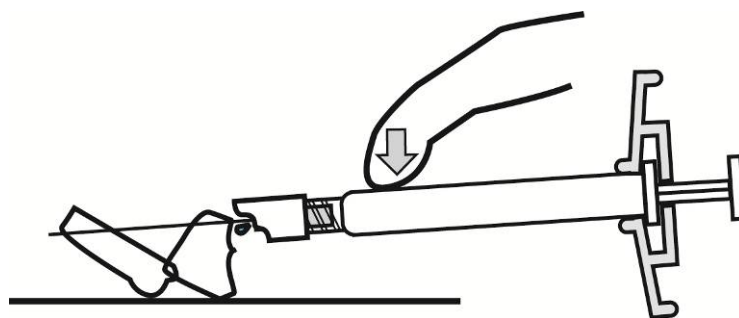
8a



8b



8c



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.