

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### 25 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 39 mg paliperidonpalmitat svarende til 25 mg paliperidon.

### 50 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 78 mg paliperidonpalmitat svarende til 50 mg paliperidon.

### 75 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 117 mg paliperidonpalmitat svarende til 75 mg paliperidon.

### 100 mg depotinjektionsvæske, suspension

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

### 150 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldte sprøjte indeholder 234 mg paliperidonpalmitat svarende til 150 mg paliperidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

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

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

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

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

#### *Skift fra oralt paliperidon i depotform eller oralt risperidon til Xeplion*

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

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

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

#### *Skift fra risperidon som langtidsvirkende injektion til Xeplion*

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

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

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

### Oversprungne doser

#### *Sådan undgås manglende doser*

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

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

#### *Manglende anden startdosis (< 4 uger efter første injektion)*

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

#### *Manglende anden startdosis (4-7 uger efter første injektion)*

Hvis der er gået 4 til 7 uger siden den første injektion af Xeplion, skal behandlingen genoptages med to injektioner på 100 mg på følgende måde:

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

#### *Manglende anden startdosis (> 7 uger efter første injektion)*

Hvis der er gået mere end 7 uger siden den første injektion af Xeplion, startes behandlingen som beskrevet for den indledende anbefalede start på Xeplion ovenfor.

#### *Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (1 måned til 6 uger)*

Efter start anbefales en månedlig injektionscyklus for Xeplion. Hvis der er gået mindre end 6 uger siden den sidste injektion, skal den tidligere stabiliserede dosis administreres så hurtigt som muligt, efterfulgt af injektioner med månedlige intervaller.

#### *Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 uger til 6 måneder)*

Hvis der er gået mere end 6 uger siden den sidste injektion af Xeplion, anbefales følgende:

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

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

*For patienter, der er stabiliseret med 150 mg*

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

*Oversprunget månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 måneder)*

Hvis der er gået mere end 6 måneder siden den sidste injektion af Xeplion, startes behandlingen som beskrevet for den indledende anbefalede start på Xeplion ovenfor.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

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

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

### Administration

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

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

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

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

#### *Administration i musculus deltoideus*

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

#### *Administration i musculus gluteus maximus*

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

#### QT-interval

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

#### Malignt neuroleptikasyndrom

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

#### Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

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

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

### Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

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

### Hyperglykæmi og diabetes mellitus

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

### Vægtøgning

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

### Anvendelse til patienter med prolaktin-afhængige tumorer

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

### Ortostatisk hypotension

På grund af paliperidons alfablokerende aktivitet kan det hos nogle patienter inducere ortostatisk hypotension.

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

## Krampeanfald

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

## Nedsat nyrefunktion

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

## Nedsat leverfunktion

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

## Ældre patienter med demens

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

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

### *Overordnet mortalitet*

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

### *Cerebrovaskulære bivirkninger*

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

## Parkinsons sygdom og Lewy body-demens

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

## Priapisme

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

## Regulering af legemstemperaturen

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

## Venøs tromboemboli

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

## Antiemetisk virkning

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

## Administration

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

## Intraoperativt floppy iris syndrom

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

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

## Hjælpestoffer

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

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

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

## Xeplions potentiale for påvirkning af andre lægemidler

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

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

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

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



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

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

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

#### Andre lægemidlers potentiale for påvirkning af Xeplion

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

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

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

#### Samtidig brug af Xeplion og risperidon eller oralt paliperidon

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

#### Samtidig brug af Xeplion og psykostimulanser

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

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

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

### Amning

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

### Fertilitet

I de prækliniske forsøg blev der ikke set relevante virkninger.

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

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

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

### Bivirkninger opsat i tabelform

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

Systemorganklasse	Bivirkning				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt <sup>a</sup>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, influenza	pneumoni, bronkitis, luftvejsinfektion, sinusitis, cystitis, infektion i øret, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis	øjeninfektion, acarodermatitis, subkutan absces	
<b>Blod og lymfesystem</b>			fald i leukocytal, trombocytopeni, anæmi	neutropeni, stigning i eosinofiltal	agranulocytose
<b>Immunsystemet</b>			overfølsomhed		anafylaktisk reaktion
<b>Det endokrine system</b>		hyperprolaktinæmi <sup>b</sup>		unormal sekretion af antidiuretisk hormon, glucose i urinen	

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

<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		muskuloskeletale smerter, rygsmerter, artralgi	forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, muskeltrækninger, ledstivhed, muskelsvaghed, nakkesmerter	rabdomyolyse, hævelse af leddene	unormal kropsholdning
<b>Nyrer og urinveje</b>			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
<b>Graviditet, puerperium og den perinatale periode</b>					abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
<b>Det reproduktive system og mammae</b>		amenoré, galaktoré	erektile dysfunktion, ejakulationsforstyrrelse, menstruationsforstyrrelse <sup>e</sup> , gynækomasti, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne	ubehag i brysterne, brystspænding, brystforstørrelse, vaginalt udflåd	priapisme
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		pyrexi, asteni, træthed, reaktion på injektionsstedet	ansigtsødem, ødem <sup>e</sup> , forhøjet kropstemperatur, unormal gang, brystmerter, ubehag i brystet, utilpashed, induration	hypotermi, kulderystelser, tørst, abstinenssyndrom, absces på injektionsstedet, cellulitis på injektionsstedet, cyste på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet	nedsat kropstemperatur, nekrose på injektionsstedet, sår på injektionsstedet
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>			fald		

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

<sup>b</sup> Se 'Hyperprolaktinæmi' nedenfor.

<sup>c</sup> Se 'Ekstrapyramidale bivirkninger' nedenfor.

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

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

### Bivirkninger observeret med lægemidler indeholdende risperidon

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

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Anafylaktisk reaktion*

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

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

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

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

#### *Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)*

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

#### *Vægtstigning*

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

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

#### *Hyperprolaktinæmi*

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

#### Klasseeffekter

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

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

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

### Håndtering

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

### Virkningsmekanisme

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

Paliperidon binder ikke til kolinerge receptorer. Selvom paliperidon er en kraftig D<sub>2</sub>-antagonist, som menes at lindre de positive symptomer på skizofreni, forårsager det mindre katalepsi og nedsætter de motoriske funktioner mindre end typiske antipsykotika. Dominerende central serotoninantagonisme kan reducere paliperidons tendens til at forårsage ekstrapyramidale bivirkninger.

### Klinisk virkning

#### *Akut behandling af skizofreni*

Virningen af Xeplion til akut behandling af skizofreni blev klarlagt i fire kortvarige (et 9-ugers og tre 13-ugers) dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede forsøg med fast dosis med akut reciderede voksne indlagte patienter, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. De faste doser af Xeplion i disse forsøg blev givet på dag 1, 8 og 36 i 9 ugers-forsøget og endvidere på dag 64 i 13 ugers-forsøget. Intet yderligere oralt antipsykotisk supplement var nødvendigt under den akutte behandling af skizofreni med Xeplion. Det primære effektmål var defineret som et fald i den samlede PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale), der er vist i tabellen nedenfor. PANSS er en valideret flerpunkts-liste, der består af fem faktorer til vurdering af positive symptomer, negative

symptomer, disorganiserede tanker, ukontrolleret fjendtlighed/ophidselse og angst/depression. Hvor godt patienten fungerede, blev vurderet ved hjælp af PSP-skalaen (Personal and Social Performance). PSP er en valideret klinisk gradinddelt skala, som måler, hvordan patienten fungerer personligt og socialt inden for fire domæner: socialt nyttige aktiviteter (arbejde og studie), personlige og sociale relationer, egenomsorg og forstyrrende og aggressive adfærdsmønstre.

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

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

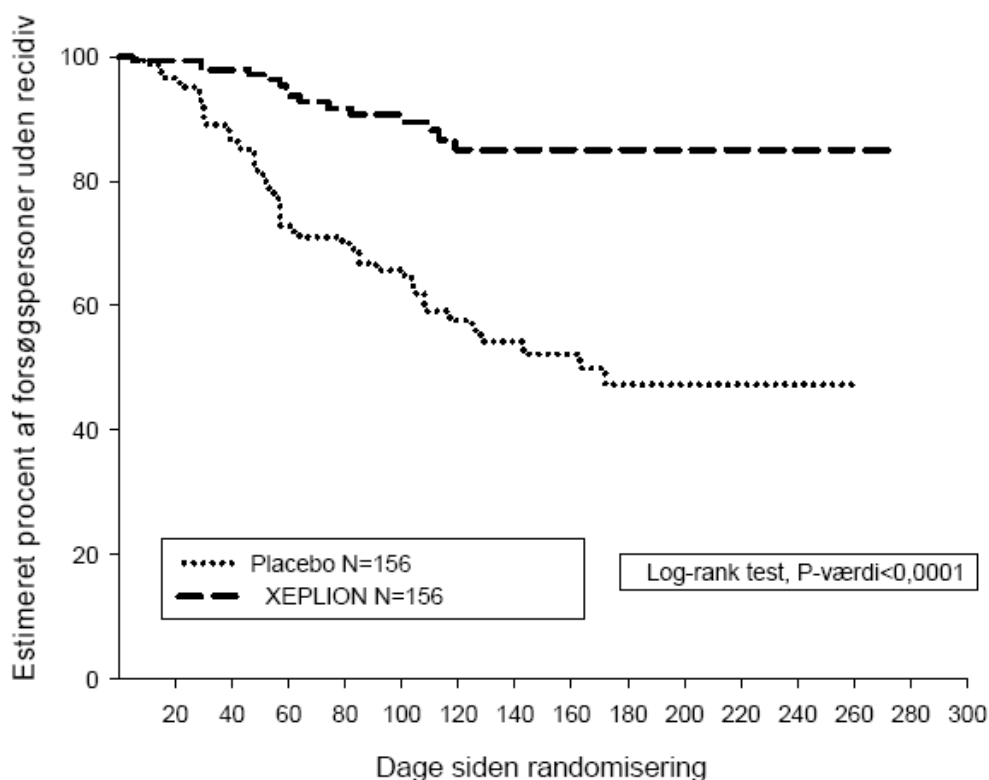
Samlet PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale) for skizofreni - ændring fra baseline til endepunkt - LOCF for forsøgene R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: Analysesæt for primær effekt					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n =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

\* I forsøg R092670-PSY-3007 blev der givet en startdosis på 150 mg til alle forsøgspersoner i Xeplion-behandlingsgrupperne på dag 1, efterfulgt af den tildelte dosis derefter.

Bemærk: En negativ ændring i scoren indikerer forbedring.

### Opretholdelse af symptomkontrol og udsættelse af recidiv af skizofreni

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



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

### Pædiatrisk population

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



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og fordeling

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

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

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

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

Plasmaproteinbindingen af racemisk paliperidon er 74 %.

### Biotransformation og elimination

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

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

### Langtidsvirkende paliperidonpalmitat-injektion versus oral depot-paliperidon

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

Generelt set lå de samlede startplasmaniveauer med Xeplion inden for eksponeringsintervallet observeret med 6-12 mg oral depot-paliperidon. Anvendelsen af Xeplion-startregimet åbnede

mulighed for, at patienterne kunne forblive i dette eksponeringsvindue på 6-12 mg oral depot-paliperidon selv på dage med bundniveau før næste dosis (dag 8 og dag 36). På grund af forskellen i de mediane farmakokinetikprofiler mellem de to lægemidler skal man være forsigtig med at foretage en direkte sammenligning af deres farmakokinetiske egenskaber.

#### Nedsat leverfunktion

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

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Ældre patienter

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tegn på aldersrelaterede forskelle i farmakokinetik.

#### BMI (kropsmasseindeks)/kropsvægt

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

#### Race

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

#### Køn

Ingen klinisk signifikante forskelle blev observeret mellem mænd og kvinder.

#### Rygestatus

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsforsøg med gentagne doser af intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat (1-månedes formuleringen) og oralt administreret paliperidon til rotter og hunde viste overvejende farmakologiske

virksomheder såsom sedation og prolaktinmedierede virkninger på brystkirtler og genitalier. Hos dyr behandlet med paliperidonpalmitat observeredes en inflammatorisk reaktion på det intramuskulære injektionssted. Lejlighedsvist forekom abscesdannelse.

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Polysorbat 20  
Polyethylenglycol 4000  
Citronsyremonohydrat  
Vandfrit dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat  
Natriumhydroxid (til pH-justering)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Pakningsstørrelser:

Pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 2 kanyler

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

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

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

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

04/2021

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