

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeplion 25 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Xeplion 50 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Xeplion 75 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Xeplion 100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Xeplion 150 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

25 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 39 mg paliperidonpalmitat i 0,25 ml, som tilsvarer 25 mg paliperidon.

50 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 78 mg paliperidonpalmitat i 0,5 ml, som tilsvarer 50 mg paliperidon.

75 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 117 mg paliperidonpalmitat i 0,75 ml, som tilsvarer 75 mg paliperidon.

100 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 156 mg paliperidonpalmitat i 1 ml, som tilsvarer 100 mg paliperidon.

150 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 234 mg paliperidonpalmitat i 1,5 ml, som tilsvarer 150 mg paliperidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Suspensjonen er hvit til off-white. Suspensjonen er pH-nøytral (ca. 7,0).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xeplion er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon.

Xeplion kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt initiering av Xeplion er en 150 mg dose på behandlingsdag 1 og 100 mg én uke senere (dag 8), begge administrert i deltoidmuskelen for raskt å oppnå terapeutiske konsentrasjoner (se pkt. 5.2). Den tredje dosen skal administreres én måned etter den andre initieringsdosen. Den anbefalte månedlige vedlikeholdsdosen er 75 mg. Noen pasienter kan ha fordel av lavere eller høyere doser innenfor det anbefalte området på 25 til 150 mg basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effektivitet. Overvektige eller svært overvektige pasienter kan kreve doser i det øvre området (se pkt. 5.2). Etter den andre initieringsdosen kan den månedlige vedlikeholdsdosen administreres enten i deltoid- eller glutealmuskelen.

Justering av vedlikeholdsdosen kan gjøres månedlig. Ved dosejusteringer bør de forlengede frigivelses-egenskapene til Xeplion vurderes (se pkt. 5.2), siden det er mulig at den fullstendige virkningen av vedlikeholdsdoser ikke vil være tydelige på flere måneder.

Bytte fra oral depotformulering av paliperidon eller oral risperidon til Xeplion

Xeplion bør initieres slik som beskrevet i begynnelsen av pkt. 4.2 ovenfor. Ved månedlig vedlikeholdsbehandling med Xeplion, kan pasienter tidligere stabilisert på ulike doser av paliperidon depottabletter oppnå lignende steady-state-eksponering av paliperidon ved injeksjon. Vedlikeholdsdoser av Xeplion som er nødvendig for å oppnå lignende steady-state-eksponering er vist som følger:

Doser med paliperidon depottabletter og Xeplion som er nødvendig for å oppnå en lignende steady-state-eksponering av paliperidon ved vedlikeholdsbehandling	
Tidligere dose av paliperidon depottablett	Xeplion-injeksjon
3 mg daglig	25-50 mg en gang per måned
6 mg daglig	75 mg en gang per måned
9 mg daglig	100 mg en gang per måned
12 mg daglig	150 mg en gang per måned

Tidligere behandling med oral paliperidon eller oral risperidon kan seponeres ved initieringstidspunktet for behandlingen med Xeplion. Hos noen pasienter kan gradvis seponering være gunstig. Noen pasienter som bytter fra paliperidon i høyere orale doser (f.eks. 9-12 mg daglig) til gluteal-injeksjoner med Xeplion kan ha lavere plasmaeksponering de første 6 månedene etter bytte. Som et alternativ kan det derfor vurderes å gi deltoid-injeksjoner de første 6 månedene.

Bytte fra langtidsvirkende risperidoninjeksjon til Xeplion

Når pasienten skal bytte fra langtidsvirkende risperidoninjeksjoner, skal den initielle Xeplion-dosen administreres i stedet for neste planlagte injeksjon. Xeplion skal deretter administreres en gang per måned. Initieringsdoseregimet på én uke (intramuskulær injeksjon på henholdsvis dag 1 og dag 8), slik som beskrevet i pkt. 4.2 ovenfor, er ikke nødvendig. Pasienter som tidligere er stabilisert på ulike doser langtidsvirkende risperidoninjeksjoner, kan oppnå lignende steady-state-eksponering med paliperidon ved vedlikeholdsbehandling med månedlige Xeplion-doser etter følgende:

Doser med langtidsvirkende risperidoninjeksjon og Xeplion som er nødvendig for å oppnå en lignende paliperidon-eksponering ved steady-state	
Tidligere langtidsvirkende injeksjonsdose av risperidon	Xeplion-injeksjon
25 mg hver 2. uke	50 mg en gang per måned
37,5 mg hver 2. uke	75 mg en gang per måned
50 mg hver 2. uke	100 mg en gang per måned

Seponering av antipsykotiske legemidler bør utføres i henhold til egnet forskrivningsinformasjon. Hvis behandlig med Xeplion seponeres, må det tas hensyn til de forlengede frigivelesesegenskapene. Nødvendigheten av fortsatt behandling med legemidler mot ekstrapyramidale symptomer (EPS) bør reevalueres regelmessig.

Uteblitte doser

Unngå uteblitte doser

Det anbefales at den andre initieringsdosen med Xeplion gis én uke etter den første. For å unngå uteblitte doser, kan pasienter få den andre dosen 4 dager før eller etter at det har gått en uke (dag 8). Etter initieringsregimet anbefales det at den tredje og de etterfølgende injeksjonene gis en gang per måned. For å unngå en uteblitt, månedlig dose, kan pasienter få injeksjonen opptil 7 dager før eller etter at det har gått en måned.

Hvis pasienten ikke får den andre Xeplion-injeksjonen til riktig tid (dag 8 ± 4 dager), avhenger den anbefalte reinitieringen av tiden som har gått siden pasientens første injeksjon.

Den andre initieringsdosen er uteblitt (< 4 uker siden første injeksjon)

Hvis det har gått mindre enn 4 uker siden den første injeksjonen, bør pasienten få den andre injeksjonen med 100 mg i deltoidmuskelen så snart som mulig. En tredje Xeplion-injeksjon på 75 mg i enten deltoid- eller glutealmuskelen bør administreres 5 uker etter den første injeksjonen (uansett tidspunktet for den andre injeksjonen). Den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt, skal deretter følges.

Den andre initieringsdosen er uteblitt (4-7 uker siden første injeksjon)

Hvis det har gått 4 til 7 uker siden første injeksjon med Xeplion, gjenoppta doseringen med to injeksjoner på 100 mg på følgende måte:

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig
2. enda en deltoid-injeksjon én uke senere
3. gjeninnføring av den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt.

Den andre initieringsdosen er uteblitt (> 7 uker siden første injeksjon)

Hvis det har gått mer enn 7 uker siden første injeksjon med Xeplion, initier doseringen som beskrevet for den opprinnelige, anbefalte initieringen av Xeplion som nevnt ovenfor.

Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (1 måned til 6 uker)

Etter initiering er den anbefalte injeksjonssyklusen for Xeplion månedlig. Hvis det har gått mindre enn 6 uker siden siste injeksjon, skal den tidligere stabiliserte dosen administreres så snart som mulig, etterfulgt av injeksjoner ved månedlige intervaller.

Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (> 6 uker til 6 måneder)

Hvis det har gått mer enn 6 uker siden den siste injeksjonen med Xeplion, er anbefalingen som følger:

For pasienter som er stabilisert med doser på 25 til 100 mg

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig ved samme dose som pasienten tidligere ble stabilisert på
2. enda en deltoid-injeksjon (samme dose) én uke senere (dag 8)
3. gjeninnføring av den normale, månedlige syklusen med injeksjon i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt.

For pasienter som er stabilisert med 150 mg

1. en deltoid-injeksjon så snart som mulig med dose på 100 mg
2. enda en deltoid-injeksjon én uke senere (dag 8) av dosen på 100 mg
3. gjeninnføring av den normale syklusen av injeksjoner en gang per måned i enten deltoid- eller glutealmuskelen på 25 mg til 150 mg, basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effekt.

Uteblitte månedlige vedlikeholdsdoser (> 6 måneder)

Hvis det har gått mer enn 6 måneder siden siste injeksjon med Xeplion, initierer doseringen som beskrevet for den opprinnelige anbefalte initieringen av Xeplion som nevnt ovenfor.

Spesielle populasjoner

Eldre

Effekt og sikkerhet hos eldre > 65 år har ikke blitt fastslått

Generelt er den anbefalte doseringen av Xeplion for eldre pasienter med normal nyrefunksjon den samme som for yngre voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, kan det være nødvendig med dosejustering (se *Nedsatt nyrefunksjon* nedenfor for doseringsanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Nedsatt nyrefunksjon

Xeplion har ikke blitt studert systematisk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). For pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min) er anbefalt initiering av Xeplion en dose på 100 mg på behandlingsdag 1 og 75 mg én uke senere, begge administrert i deltoidmuskelen. Den anbefalte månedlige vedlikeholdsdosen er 50 mg, men kan variere fra 25 til 100 mg basert på pasientens toleranse og/eller effekt.

Xeplion anbefales ikke for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på erfaring med oral paliperidon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Siden paliperidon ikke har blitt studert i pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales det å utvise forsiktighet på slike pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Xeplion hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Xeplion er kun beregnet til intramuskulær bruk. Det skal ikke administreres på annen måte. Det skal injiseres langsomt, dypt inn i deltoid- eller glutealmuskelen. Hver injeksjon bør administreres av helsepersonell. Administreringen bør utføres i én enkelt injeksjon. Dosen bør ikke gis i delte injeksjoner.

Initieringsdosene på dag 1 og dag 8 skal administreres i deltoidmuskelen slik at de terapeutiske konsentrasjonene hurtig kan oppnås (se pkt. 5.2). Etter den andre initieringsdosen kan de månedlige vedlikeholdsdosene administreres enten i deltoid- eller glutealmuskelen. Ved smerter i injeksjonsstedet bør bytte fra gluteal til deltoid (og omvendt) vurderes, hvis ubehaget blir stort for pasienten (se pkt. 4.8). Det anbefales også å bytte mellom venstre og høyre side (se nedenfor).

For instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av Xeplion, se pakningsvedlegget (informasjon beregnet på helsepersonell).

Administrasjon i deltoidmuskel

Den anbefalte kanylestørrelsen for initiell og vedlikeholdsadministrasjon av Xeplion i deltoidmuskelen bestemmes av pasientens vekt. For pasienter ≥ 90 kg, anbefales kanylen på $1\frac{1}{2}$ tomme, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). For pasienter < 90 kg, anbefales kanylen på 1 tomme, 23 gauge (25,4 mm x 0,64 mm). Deltoid-injeksjoner bør veksle mellom de to deltoidmusklene.

Administrasjon i glutealmuskel

Den anbefalte kanylestørrelsen for vedlikeholdsadministrasjon av Xeplion i glutealmuskelen er 1½ tomme, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Administrasjonen skal gjøres i den øvre, ytre kvadranten av glutealområdet. Gluteal-injeksjoner bør veksle mellom de to glutealmusklene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor risperidon eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk hos pasienter i akutt agitert eller alvorlig psykotisk tilstand

Xeplion bør ikke brukes til behandling av akutt agiterte eller alvorlig psykotiske tilstander når en umiddelbar symptomkontroll kreves.

QT-intervall

Det bør utvises forsiktighet når paliperidon forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller en familiær QT-forlengelse, samt ved samtidig bruk av andre legemidler som anses å forlenge QT-intervallet.

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom (NMS), som karakteriseres av hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økte serumkreatinfosfokinase nivåer, har blitt rapportert ved bruk av paliperidon. Andre kliniske tegn kan inkludere myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn på eller symptomer som indikerer NMS, skal bruken av paliperidon opphøre.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Legemidler med antagonistisk effekt på dopaminreseptorer har blitt forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi, som er karakterisert ved rytmiske, ufrivillige bevegelser, først og fremst av tungen og/eller ansiktet. Hvis det oppstår tegn på eller symptomer på tardiv dyskinesi, bør seponering av alle antipsykotika, inkludert paliperidon, vurderes.

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som får psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og paliperidon samtidig, da ekstrapyramidale symptomer kan oppstå ved justering av ett eller begge legemidler. Gradvis seponering av stimulantbehandling anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøytropeni og agranulocytose er rapportert med Xeplion. Agranulocytose er rapportert svært sjelden (< 1/10 000 pasienter) etter markedsføring. Pasienter med en anamnese med klinisk signifikant lavt antall hvite blodceller (WBC) eller legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni bør overvåkes de første behandlingsmånedene, og seponering av Xeplion bør vurderes ved første tegn på klinisk signifikant fall i WBC i fravær av andre årsaksfaktorer. Pasienter med klinisk signifikant nøytropeni bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles raskt dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytropeni (absolutt nøytrofilitall < 1 x 10⁹/l) bør seponere Xeplion og få oppfølging av WBC til bedring inntreffer.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Det er etter markedsføring rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som tidligere har tolerert oralt risperidon eller oralt paliperidon (se pkt. 4.1 og 4.8).

Hvis hypersensitivitetsreaksjoner oppstår, skal Xeplion seponeres; initér generelle, klinisk egnede, støttetiltak og overvåk pasienten til tegn og symptomer bedres (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av underliggende diabetes, inkludert diabeteskoma og ketoacidose, er rapportert ved behandling med paliperidon. God klinisk oppfølging anbefales i samsvar med retningslinjer for antipsykotika. Pasienter som behandles med Xeplion bør overvåkes for symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig for forverring av glukosekontroll.

Vektøkning

Signifikant vektøkning er rapportert ved bruk av Xeplion. Vekten bør sjekkes regelmessig.

Bruk hos pasienter med prolaktinavhengige tumorer

Cellekulturstudier indikerer at cellevekst i humane brysttumorer kan stimuleres av prolaktin. Forsiktighet anbefales for pasienter med relevant medisinsk anamnese/historie selv om kliniske og epidemiologiske studier ennå ikke har vist noen klar sammenheng med administrasjon av antipsykotika. Paliperidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en tumor som kan være prolaktinavhengig.

Ortostatisk hypotensjon

Paliperidon kan innføre ortostatisk hypotensjon på noen pasienter, grunnet den alfablokkerende aktiviteten.

Basert på samlede data fra tre placebo-kontrollerte, 6-ukers undersøkelser med faste doser av orale depottabletter med paliperidon (3, 6, 9 og 12 mg) ble ortostatisk hypotensjon rapportert av 2,5 % av forsøkspersonene som ble behandlet med paliperidon, sammenlignet med 0,8 % av forsøkspersonene som ble behandlet med placebo. Xeplion bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt eller iskemi, ledningsabnormaliteter), cerebrovaskulær sykdom eller tilstander som predisponerer pasienten for hypotensjon (f.eks. dehydrering og hypovolemi).

Krampeanfall

Xeplion bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller andre tilstander som potensielt senker krampeterskelen.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen til paliperidon er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og derfor anbefales dosejustering hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Xeplion anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det anbefales å utvise forsiktighet hvis paliperidon brukes hos slike pasienter.

Eldre pasienter med demens

Xeplion er ikke studert hos eldre pasienter med demens. Xeplion bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens og risikofaktorer for slag.

Erfaringen fra risperidon som nevnt nedenfor betraktes som gjeldende også for paliperidon.

Samlet dødelighet

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier, hadde eldre pasienter med demens som ble behandlet med andre atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo. Blant de som ble behandlet med risperidon var dødeligheten 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

Cerebrovaskulære bivirkninger

Omtrent en 3-doblet økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger har blitt sett i randomiserte, placebo-kontrollerte kliniske studier i demenspopulasjonen med noen atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent.

Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legemer

Leger bør avveie risiko mot nytte ved forskrivning av Xeplion til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy-legemer (DLB), siden begge gruppene kan ha økt risiko for malignt nevroleptikasyndrom, samt at de har økt følsomhet overfor antipsykotika. Manifestering av denne økte sensitiviteten kan vise seg som forvirring, redusert årvåkenhet, postural ustabilitet med hyppige fall i tillegg til ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Antipsykotika (inkluder risperidon) med alfaadrenergiske blokkeringseffekter har blitt rapportert å indusere priapisme. Under overvåking etter markedsføring har priapisme også blitt rapportert med oral paliperidon, som er den aktive metabolitten til risperidon. Pasienter skal rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk tilsyn i tilfelle priapisme ikke har opphørt innen 4 timer.

Regulering av kroppstemperatur

Antipsykotika har vært forbundet med forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kjernetemperaturen. Forsiktighet anbefales når Xeplion forskrives til pasienter som forventes å komme i situasjoner som kan bidra til økt kjernetemperatur, for eksempel anstrengende trening, utsettelse for ekstrem varme, samtidig behandling med antikolinerg aktivitet eller å bli utsatt for dehydrering.

Venøs tromboemboli

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Xeplion, og forebyggende tiltak iverksettes.

Antiemetisk effekt

I prekliniske studier med paliperidon er det observert en antiemetisk effekt. Denne effekten kan, hvis den oppstår hos mennesker, maskere tegnene og symptomene på overdosering av enkelte legemidler eller på tilstander som intestinal obstruksjon, Reyes syndrom og hjernetumor.

Administrasjon

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon av Xeplion i et blodkar.

Intraoperativt floppy irissyndrom

Intraoperativt floppy irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa 1a-adrenerge antagonistiske effekter, som Xeplion (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke faren for komplikasjoner i øyet under og etter operasjonen. Den opererende oftamologen må underrettes om nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa 1a-adrenerge antagonistiske effekter før operasjonen. Den potensielle fordelene ved å stoppe den alfa 1-blokkerende behandlingen før en kataraktoperasjon er ikke fastslått og må veies opp mot risikoen ved å stoppe den antipsykotiske behandlingen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forsiktighet anbefales ved forskrivning av Xeplion sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin). Denne listen er veiledende og ikke fullstendig.

Xeplions potensiale til å påvirke andre legemidler

Paliperidon forventes ikke å forårsake klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450-isozymer.

På grunn av virkningene som paliperidon har på sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør Xeplion brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralvirkende legemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. eller alkohol.

Paliperidon kan antagonisere virkningen av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen anses som nødvendig, spesielt i sluttfasen av Parkinsons sykdom, skal laveste effektive dose av hver behandling forskrives.

På grunn av potensialet for å indusere ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4), kan det observeres enda en virkning når Xeplion administreres med andre legemidler som har dette potensialet, f.eks. andre antipsykotika, trisykliske antidepressiva.

Forsiktighet anbefales hvis paliperidon kombineres med andre legemidler som er kjent for å senke krampeterskelen (f.eks. fenotiaziner eller butyrofenoner, trisykliske antidepressiva eller SSRI-er, tramadol, meflokin osv.).

Samtidig oral administrering av paliperidon depottabletter ved steady-state (12 mg én gang daglig) og valproatnatrium depottabletter (500 mg til 2 000 mg én gang daglig) påvirker ikke de farmakokinetiske egenskapene til valproat.

En interaksjonsstudie med Xeplion og litium har ikke blitt gjennomført, men en farmakokinetisk interaksjon vil sannsynligvis ikke forekomme.

Andre legemidlers potensiale til å påvirke Xeplion

In vitro-studier indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt involvert i metabolismen av paliperidon, men det er ingen indikasjoner verken *in vitro* eller *in vivo* på at disse isozymene spiller en betydelig rolle i metabolismen til paliperidon. Samtidig administrering av oral paliperidon med paroksetin, en potensiell CYP2D6-hemmer, viste ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken til paliperidon.

Samtidig oral administrering av paliperidon depottabletter én gang daglig og karbamazepin 200 mg to ganger daglig, forårsaket en reduksjon på ca. 37 % i gjennomsnittlig steady-state C_{max} og AUC av

paliperidon. Denne reduksjonen forårsakes i betydelig grad av en 35 % økning i renal clearance av paliperidon, sannsynligvis som et resultat at karbamazepin inducerer renal-P-gp. En mindre reduksjon i mengden virkestoff som utskilles uendret i urinen antyder at det var liten virkning på CYP-metabolismen eller biotilgjengeligheten til paliperidon ved samtidig administrering av karbamazepin. Større reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av paliperidon kan forekomme med høyere doser av karbamazepin. Ved initiering av karbamazepin skal Xeplion-dosen reevalueres og økes ved behov. Ved seponering av karbamazepin derimot, skal Xeplion-dosen reevalueres og så reduseres hvis nødvendig.

Samtidig oral administrering av en enkeltdose paliperidon depottablett på 12 mg og valproatnatrium depotformulering (to 500 mg tabletter én gang daglig) resulterte i en økning på omtrent 50 % i C_{max} og AUC for paliperidon, sannsynligvis et resultat av økt oral absorpsjon. Siden ingen virkning på systemisk clearance ble observert, vil en klinisk signifikant interaksjon ikke forventes mellom valproatnatrium depottabletter og intramuskulær injeksjon av Xeplion. Denne interaksjonen har ikke blitt studert med Xeplion.

Samtidig bruk av Xeplion og risperidon eller oral paliperidon

Da paliperidon er risperidons viktigste aktive metabolitt, bør det utvises forsiktighet når Xeplion administreres samtidig med risperidon eller med oral paliperidon over lengre tid. Sikkerhetsdata som omfatter samtidig bruk av Xeplion og andre antipsykotika, er begrensede.

Samtidig bruk av Xeplion og psykostimulantia

Kombinert bruk av psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og paliperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer ved endring av én eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data fra bruk av paliperidon under graviditet. Intramuskulært injisert paliperidonpalmitat og oralt administrert paliperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men andre typer reproduksjonstoksisitet ble observert (se pkt. 5.3). Nyfødte eksponert for paliperidon i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye. Xeplion bør ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Paliperidon skilles ut i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på spedbarn som ammes er sannsynlig hvis det administreres terapeutiske doser til ammende kvinner. Xeplion bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det ble ikke observert noen relevante effekter i de prekliniske studiene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paliperidon kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av mulige effekter på nervesystemet og synet, slik som sedasjon, somnolens, synkope, uskarpt syn (se pkt. 4.8). Derfor bør det anbefales at pasienter ikke kjører eller bruker maskiner inntil den individuelle reaksjonen på Xeplion-behandling er kjent.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier var insomni, hodepine, angst, øvre luftveisinfeksjon, reaksjon på injeksjonsstedet, parkinsonisme, vektøkning, akatisi, agitasjon, sløvhet/søvnighet, kvalme, forstoppelse, svimmelhet, smerter i muskler og skjelett, takykardi, tremor, abdominalsmerter, oppkast, diaré, tretthet og dystoni. Av disse syntes akatisi og sløvhet/søvnighet å være doserelaterte.

Tabell med liste over bivirkninger

Nedenfor oppgis alle bivirkninger som ble rapportert med paliperidon etter frekvenskategori anslått fra kliniske studier med paliperidonpalmitat. Følgende termer og frekvens anvendes: *svært vanlige* ($\geq 1/10$), *vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *mindre vanlige* ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), *svært sjeldne* ($< 1/10\ 000$) og *ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesytem	Bivirkninger				
	Hyppighet				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent ^a
Infeksjoner og parasittære sykdommer		infeksjon i øvre luftveier, urinveisinfeksjon, influensa	pneumoni, bronkitt, luftveisinfeksjon, sinusitt, cystitt, otitt, tonsillitt, onykomykose, cellulitt, subkutan abscess	øyeinfeksjon, acarodermatitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			redusert leukocytall, anemi	nøytropeni, trombocytopeni, økt eosinofiltall	agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet			overfølsomhet		anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer		hyperprolaktinemi ^b		utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon, glukose i urin påvist	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		hyperglykemi, vektøkning, vekttap, nedsatt appetitt	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemi, økt appetitt, anoreksi, økt triglyseridnivå, økt kolesterolnivå	diabetisk ketoacidose, hypoglykemi, polydipsi	vannforgiftning
Psykiatriske lidelser	insomni ^e	agitasjon, depresjon, angst	søvnforstyrrelse, mani, redusert libido, nervøsitet, mareritt	katatoni, forvirrings-tilstand, somnambulisme, avstumpet affekt, anorgasmi	søvnrelatert spiseforstyrrelse

Nevrologiske sykdommer		parkinsonisme ^c , akatisi ^c , sløvhet/søvnighet, dystoni ^c , svimmelhet, dyskinesi ^c , tremor, hodepine	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypestesi, parestesi	malignt nevroleptikasyn drom, cerebral iskemi, manglende respons på stimuli, bevissthetstap, svekket bevissthetsnivå, krampeanfall ^e , balanseforstyrrelse, koordinasjonsforstyrrelse, hodetitubasjon	diabetes-koma
Øyesykdommer			tåkesyn, konjunktivitt, tørre øyne	glaukom, øyebevegelsesforstyrrelse, øyerulling, fotofobi, økt lakrimasjon, okulær hyperemi	floppy irissyndrom (intraoperativt)
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo, tinnitus, øresmerter		
Hjertesykdommer		takykardi	atrioventrikulær blokk, hjerteledningsforstyrrelser, QT-forlengelse i EKG, postural ortostatisk takykardisyndrom, bradykardi, abnormal EKG, palpitasjoner	atrieflimmer, sinusarytmi	
Karsykdommer		hypertensjon	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	lungeemboli, venetrombose, flushing	iskemi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		hoste, tett nese	dyspné, faryngolaryngeale smerter, epistakse	søvnapnésyndrom, lungestuvning, tette luftveier, ralling, hvesing	hyperventilering, aspirasjons-pneumoni, dysfoni
Gastrointestinale sykdommer		abdominalmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, tannpine	abdominalt ubehag, gastroenteritt, dysfagi, munntørrhet, flatulens	pankreatitt, intestinal-obstruksjon, hevelse i tungen, fekal inkontinens, fekalom, keilitt	ileus
Sykdommer i lever og galleveier		økte transaminaser	økt gamma-glutamyltransferase, økte leverenzymmer		gulsott
Hud- og underhudssykdommer			urtikaria, pruritus, utslett, alopeci, eksem, tørr hud, erytem, akne	legemiddelutslett, hyperkeratose, seboreiskdermatitt, flass	Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, hudmisfarging
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		muskelskjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi	økt CK i blod, muskelpasmer, leddstivhet, muskelsvakhet	rabdomyolyse, hevelse i ledd	unormal kroppsholdning
Sykdommer i nyre og urinveier			urininkontinens, pollakiuri, dysuri	urinretensjon	

Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					legemiddel-abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		amenoré	erekttil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse, menstruasjonsforstyrrelse ^e , gynekomasti, galaktoré, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene	priapisme, ubehag i brystene, forstørrelse av brystkjertler, brystforstørrelse, vaginal utflod	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		feber, asteni, tretthet, reaksjon på injeksjonsstedet	ansiktsødem, ødem ^e , økt kroppstemperatur, unormalt ganglag, brystmerter, I brystubehag, malaise, indurasjon	hypotermi, frysninger, tørste, legemiddel-abstinenssyndrom, abcess på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet, cyste på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet	redusert kroppstemperatur, nekrose på injeksjonsstedet, sår på injeksjonsstedet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			fall		

^a Frekvensen av bivirkningene er betegnet som «ikke kjent» fordi de ikke ble observert i kliniske studier med paliperidonpalmitat. De kom enten fra spontanrapporter etter markedsføring og frekvensen kan ikke bestemmes, eller de kom fra kliniske studiedata for risperidon (enhver formulering) eller oral paliperidon og/eller rapporter etter markedsføring.

^b Se «Hyperprolaktinemi» nedenfor.

^c Se «Ekstrapyramidale symptomer» nedenfor.

^d I placebokontrollerte studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,32 % av de Xeplion-behandlede forsøkspersonene sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Total forekomst i alle kliniske studier var 0,65 % hos alle Xeplion-behandlede forsøkspersoner.

^e **Insomni inkluderer:** innsovningsvansker, intermediær insomni. **Kramper inkluderer:** grand mal-kramper. **Ødem inkluderer:** generalisert ødem, perifert ødem, pitting ødem. **Menstruasjonsforstyrrelser inkluderer:** forsinket menstruasjon, uregelmessig menstruasjon, oligomenoré.

Bivirkninger registrert med risperidonformuleringer

Paliperidon er den aktive metabolitten til risperidon, og derfor er bivirkningsprofilene til disse forbindelsene (inkludert orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anafylaktisk reaksjon

Sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon med Xeplion er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tidligere har tolerert oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Den vanligst rapporterte bivirkningen på injeksjonsstedet var smerte. Flertallet av disse reaksjonene ble rapportert å være av lett til moderat alvorlighetsgrad. Evalueringer av forsøkspersonenes smerte på injeksjonsstedet, basert på en visuell analog skala, hadde en tendens til å minske i frekvens og intensitet over tid i alle fase 2- og 3-studiene med Xeplion. Injeksjoner i deltoidmuskelen ble oppfattet som litt mer smertefulle enn tilsvarende glutealinjeksjoner. Andre reaksjoner på injeksjonsstedet var

for det meste milde i intensitet og inkluderte hardhet (vanlig), pruritus (mindre vanlig) og noduli (sjeldne).

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

EPS inkluderte en samlet analyse av følgende betegnelser: parkinsonisme (inkludert hypersekresjon av spytt, muskel- og skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansikt, muskelstivhet, akinesi, nakkestivhet, muskelrigiditet, parkinson-gange, unormal glabellar refleks og parkinson-hviletremor), akatysi (inkludert akatysi, rastløshet, hyperkinesi og «restless leg»-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskelrykninger, koreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (inkludert dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraksjoner, muskelkontraktur, bleofarospasme, okulogyre kriser, paralyse av tungen, ansiktsspasmer, laryngospasmer, myotoni, opistotonus, orofaryngeale spasmer, pleurotonus, tungespasmer og trismus) og tremor. Det gjøres oppmerksom på at et bredt spektrum av symptomer, som ikke nødvendigvis har ekstrapyramidalt opphav, er inkludert.

Vektøkning

I den 13. uken av studien med 150 mg initieringsdosering, viste andelen forsøkspersoner med en unormal vektøkning på $\geq 7\%$ en doserelatert trend, med en frekvens på 5 % i placebogruppen sammenlignet med verdier på 6 %, 8 % og 13 % i Xeplion-grupper på henholdsvis 25 mg, 100 mg og 150 mg.

I løpet av uke 33 i den åpne overførings-/vedlikeholdsperioden i langtidsstudien på forebyggelse av tilbakefall, oppfylte 12 % av de Xeplion-behandlede forsøkspersonene dette kriteriet (vektøkning på $\geq 7\%$ fra den dobbeltblinde fasen til endepunktet). Gjennomsnittlig (SD) vektendring fra baseline i åpen fase var +0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinemi

I kliniske studier ble middels økninger i serumprolaktin observert hos forsøkspersoner av begge kjønn som mottok Xeplion. Bivirkninger som kan indikere en økning i prolaktinnivået (f.eks. amenoré, galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, gynekomasti) ble rapportert hos totalt $< 1\%$ av forsøkspersonene.

Klasseeffekter

QT-forlengelse, ventrikulære arrytmier (ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi), plutselig, uforklarlig død, hjertestans og Torsade de pointes kan oppstå med antipsykotika.

Tilfeller av venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose, har blitt rapportert med antipsykotika (frekvens ikke kjent).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt er forventede tegn og symptomer de som skyldes en forsterkning av paliperidons kjente farmakologiske virkninger, bl.a. døsigheit og sedasjon, takykardi og hypotensjon, QT-forlengelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikkelflimmer har blitt rapportert hos en pasient ved overdosering med oral paliperidon. I tilfelle av akutt overdose bør muligheten for involvering av flere legemidler vurderes.

Behandling

Det må tas hensyn til den forlengede frigivelsen av legemidlet og den lange elimineringshalveringstiden av paliperidon ved vurdering av behandlingsbehov og rehabilitering. Det finnes ikke noen spesifikk motgift for paliperidon. Det skal benyttes generelle støttetiltak. Etabler og oppretthold frie luftveier og sikre tilstrekkelig oksygenering og ventilering.

Kardiovaskulær overvåkning bør påbegynnes umiddelbart og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiografisk overvåkning med tanke på mulige arrytmier. Hypotensjon og sirkulasjonssvikt skal behandles med passende tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfelle av alvorlige ekstrapyramidale symptomer skal antikolinerge midler administreres. Nøye tilsyn og overvåkning skal fortsette inntil pasienten er rehabilitert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Xeplion inneholder en racemisk blanding av (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon blokkerer selektivt monoaminoeffekter og har andre farmakologiske egenskaper enn tradisjonelle nevroleptika. Paliperidon binder sterkt til serotonerge 5-HT₂- og dopaminerge D₂-reseptorer. Paliperidon blokkerer også alfa 1-adrenerge reseptorer og i litt mindre grad, H₁-histaminerge og alfa 2-adrenerge reseptorer. Den farmakologiske aktiviteten til (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon er kvalitativt og kvantitativt like.

Paliperidon binder ikke til kolinerge reseptorer. Selv om paliperidon er en sterk D₂-antagonist, som antas å lette de positive symptomene på schizofreni, forårsaker den mindre katalepsi og reduserer motorfunksjonene i mindre grad enn tradisjonelle nevroleptika. Dominerende sentral serotoninantagonisme kan redusere tendensen som paliperidon har til å forårsake ekstrapyramidale bivirkninger.

Klinisk effekt

Akutt behandling av schizofreni

Effekten av Xeplion i den akutte behandlingen av schizofreni ble etablert i fire korttids (en 9-ukers og tre 13-ukers) dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte studier med fast dose hos voksne innlagte pasienter med akutt tilbakefall som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. De faste dosene av Xeplion i disse studiene ble gitt på dag 1, 8 og 36 i studien over 9 uker, og i tillegg på dag 64 i studiene over 13 uker. Ingen ekstra oral antipsykotisk supplering var nødvendig i løpet av den akutte behandlingen av schizofreni med Xeplion. Det primære endepunktet for effekt ble definert som en reduksjon i totalskår på PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), slik som vist i tabellen nedenfor. PANSS er et validert skåringsverktøy som er sammensatt av fem faktorer for å evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/opprørthet og angst/depresjon. Funksjonen ble evaluert ved bruk av PSP-skalaen (Personal and Social Performance Scale). PSP er en validert klinisk rangert skala som måler personlig og sosial funksjon i fire domener: Sosialt nyttige aktiviteter (arbeid og studie), personlige og sosiale relasjoner, evne til å ta vare på seg selv og forstyrrende og aggressiv atferd.

I en 13-ukers studie (n = 636) ved sammenligning av tre faste doser av Xeplion (initial deltoidinjeksjon på 150 mg etterfulgt av 3 gluteale eller deltoide doser på enten 25 mg/4 uker, 100 mg/4 uker eller 150 mg/4 uker) med placebo, var alle tre dosene av Xeplion overlegne i forhold til placebo med hensyn til å forbedre den totale PANSS-skåren. I denne studien viste både

behandlingsgruppen på 100 mg/4 uker og 150 mg /4 uker, men ikke behandlingsgruppen på 25 mg/4 uker, statistisk overlegenhet overfor placebo med hensyn til PSP-skår. Disse resultatene underbygger effekt under hele behandlingsvarigheten og forbedringen i PANSS og ble observert så tidlig som dag 4 med signifikant forskjell fra placebo i 25 mg og 150 mg Xeplion-gruppene innen dag 8.

Resultatene av de andre studiene ga statistisk signifikante resultater i favør av Xeplion, unntatt 50 mg-dosen i én studie (se tabellen nedenfor).

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

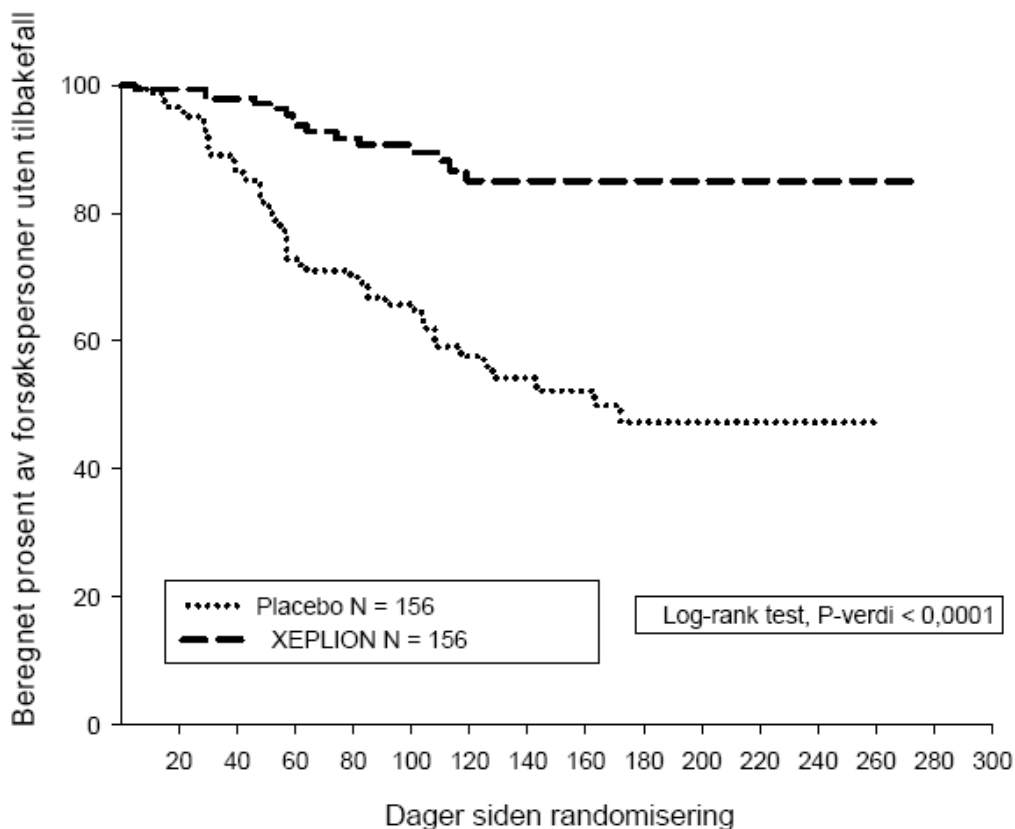
* For studien R092670-PSY-3007 ble en initieringsdose på 150 mg gitt til alle forsøkspersoner i Xeplion-behandlingsgrupper på dag 1, etterfulgt av den tilordnede dosen etterpå.

Merk: Negativ endring i skår indikerer forbedring.

Opprettholdelse av symptomkontroll og forsinkelse av tilbakefall av schizofreni

Effekten av Xeplion for å opprettholde symptomatisk kontroll og forsinke tilbakefall av schizofreni ble fastslått i en langsiktig dobbeltblind, placebokontrollert studie med fleksibel dose som omfattet 849 voksne (ikke eldre) forsøkspersoner som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. Denne studien inkluderte en 33-ukers åpen akutt behandlings- og stabiliseringsfase, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase for å observere tilbakefall, samt en 52-ukers åpen forlengelsesperiode. I denne studien med doser av Xeplion på 25, 50, 75 og 100 mg administrert en gang per måned, var 75 mg dose kun tillatt i den 52-ukers åpne forlengelsen. Forsøkspersonene mottok initielt fleksible doser (25-100 mg) Xeplion i løpet av en 9-ukers overføringsperiode, etterfulgt av en 24-ukers vedlikeholdsperiode, der forsøkspersonene måtte ha en PANSS-skår på ≤ 75 . Doseringsjusteringer var kun tillatt i løpet av de første 12 ukene av vedlikeholdsperioden. Totalt

410 stabiliserte pasienter ble randomisert til enten Xeplion (gjennomsnittlig varighet 171 dager [verdiområde 1 dag til 407 dager]) eller til placebo (gjennomsnittlig varighet 105 dager [varierende fra 8 dager til 441 dager]) inntil de opplevde et tilbakefall av schizofrenisymptomer i den dobbeltblinde fasen med variabel lengde. Studien ble stoppet tidlig på grunn av effektårsaker, da en signifikant lengre tid før tilbakefall ($p < 0,0001$, figur 1) ble sett i pasienter som ble behandlet med Xeplion, sammenlignet med placebo (hazard ratio = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).



Figur 1: Kaplan-Meier-tidsplott før tilbakefall – midlertidig analyse (Interim analyse av Intent-to-Treat)

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xeplion i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved schizofreni (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Paliperidonpalmitat er palmitatester-prodruget av paliperidon. På grunn av den ekstremt lave vannløseligheten, oppløses paliperidonpalmitat langsomt etter intramuskulær injeksjon før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes i den systemiske sirkulasjonen. Etter en enkelt intramuskulær dose øker plasmakonsentrasjonene av paliperidon gradvis før maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås (median T_{max}) etter 13 dager. Frigivelsen av virkestoffet starter så tidlig som dag 1 og varer i minst 4 måneder.

Gjennomsnittlig ble en 28 % høyere C_{max} observert etter intramuskulær injeksjon av enkeltdoser (25-150 mg) i deltoidmuskelen, sammenlignet med injeksjon i glutealmuskelen. De to initielle intramuskulære deltoidinjeksjonene på 150 mg på dag 1 og 100 mg på dag 8 bidrar til å oppnå terapeutiske konsentrasjoner hurtig. Frigivelsesprofilen og doseringsregimet til Xeplion resulterer i

vedvarende terapeutiske konsentrasjoner. Den totale eksponeringen overfor paliperidon etter Xeplion-administrering var dose-proporsjonal over et doseområde på 25-150 mg og mindre enn dose-proporsjonal for C_{max} for doser som overskrider 50 mg. Det gjennomsnittlige forholdet for steady-state peak:trough ratio for en Xeplion-dose på 100 mg var 1,8 etter gluteal administrering og 2,2 etter deltoid administrering. Gjennomsnittlig tilsynelatende halveringstid av paliperidon etter Xeplion-administrering over doseområdet på 25-150 mg var fra 25-49 dager.

Den absolutte biotilgjengeligheten av paliperidonpalmitat etter Xeplion-administrering er 100 %.

Etter administrering av paliperidonpalmitat interkonverterer (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon og oppnår et AUC (+)- til (-)-ratio på omtrent 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindingen av racemisk paliperidon er 74 %.

Biotransformasjon og eliminering

En uke etter administrering av en enkelt oral dose med 1 mg ^{14}C -paliperidon med umiddelbar frigivelse, ble 59 % av dosen utskilt uendret i urinen, noe som indikerer at paliperidon ikke er utbredt metabolisert i leveren. Ca. 80 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i urin og 11 % i avføring. Fire metabolismeveier har blitt identifisert *in vivo*, og ingen av disse utgjorde mer enn 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroksylering, dehydrogenering og benzisoksazolspaltning. Selv om *in vitro*-studier antydte en rolle for CYP2D6 og CYP3A4 i metabolismen til paliperidon, er det ikke noe tegn *in vivo* på at disse isozymene spiller en vesentlig rolle i metabolismen til paliperidon.

Farmakokinetiske analyser av populasjonen indikerte ingen detekterbar forskjell i tilsynelatende clearance av paliperidon etter administreringen av oral paliperidon mellom de som har en omfattende metabolisering av CYP-2D6-substrater (raske omsettere ("extensive metabolisers")) og de som metaboliserer i liten grad (langsomme omsettere ("poor metabolisers")) *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viste at paliperidon ikke medfører nevneverdig hemming av metabolismen av legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-isozymer, inkludert CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

In vitro-studier har vist at paliperidon er et P-gp-substrat og en svak hemmer av P-gp ved høye konsentrasjoner. Ingen *in vivo*-data er tilgjengelige og den kliniske relevansen er ukjent.

Langtidsvirkende injeksjoner med paliperidonpalmitat sammenliknet med orale depotformuleringer av paliperidon

Xeplion er designet for å frigi paliperidon over en måneds periode mens den orale paliperidon depotformuleringen administreres daglig. Initieringsregimet for Xeplion (150 mg/100 mg i deltoidmuskelen på dag 1/dag 8) ble designet for å oppnå en rask steady-state konsentrasjon av paliperidon ved behandlingsinitiering uten å bruke oral supplerings.

Generelt var initieringsplasmanivåene til Xeplion innenfor eksponeringsområdet som ble observert med 6-12 mg oral paliperidon depotformulering. Bruken av Xeplion-initieringsregimet gjorde det mulig for pasienter å opprettholde samme eksponeringsintervall som med 6-12 mg orale paliperidon depotformuleringer selv på dagene med lavest konsentrasjon før ny dosering (dag 8 og dag 36). På grunn av forskjellen i gjennomsnittlige farmakokinetiske profiler mellom de to legemidlene, bør det utvises forsiktighet når det gjøres en direkte sammenligning av de farmakokinetiske egenskapene.

Nedsatt leverfunksjon

Paliperidon metaboliseres ikke nevneverdig i leveren. Xeplion ble ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det kreves ingen dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. I en studie med oral paliperidon hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh, klasse B) var plasmakonsentrasjoner av fritt paliperidon sammenliknbare med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Paliperidon har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Distribusjonen av en enkeltdose oral paliperidon depotformulering på 3 mg ble studert hos forsøkspersoner med ulike grader av nyrefunksjon. Elimineringen av paliperidon ble redusert med redusert estimert kreatininclearance. Total clearance av paliperidon ble redusert hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon med gjennomsnittlig 32 % ved lett (CrCl = 50 til < 80 ml/min), 64 % ved moderat (CrCl = 30 til < 50 ml/min) og 71 % ved alvorlig (CrCl = 10 til < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, tilsvarende en gjennomsnittlig økning i eksponeringen (AUC_{inf}) på henholdsvis 1,5, 2,6, og 4,8 ganger, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Basert på et begrenset antall observasjoner med Xeplion hos forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon og farmakokinetiske simuleringer, anbefales en redusert dose (se pkt. 4.2).

Eldre

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller.

Kroppsmasseindeks (BMI)/kroppsvekt

Farmakokinetiske studier med paliperidonpalmitat har vist noe lavere (10-20 %) plasmakonsentrasjoner av paliperidon hos pasienter som er overvektige eller svært overvektige sammenlignet med normalvektige pasienter (se pkt. 4.2).

Rase

Populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra studier med oral paliperidon viste ingen raseforskjeller i farmakokinetikken til paliperidon etter Xeplion-administrering.

Kjønn

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller mellom menn og kvinner.

Røykestatus

I følge *in vitro*-studier med humane leverenzymmer, er ikke paliperidon et substrat for CYP1A2. Røyking skal derfor ikke ha noen virkning på farmakokinetikken til paliperidon. Effekt av røyking på farmakokinetikken til paliperidon ble ikke studert med Xeplion. En populasjonsfarmakokinetisk analyse basert på data med orale paliperidon depotformuleringer viste en litt lavere eksponering for paliperidon hos røykere, sammenlignet med ikke-røykere. Det er imidlertid usannsynlig at denne forskjellen har klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering av av paliperidonpalmitat (formuleringen til bruk én gang i måneden) ved intramuskulær injeksjon og oral administrering av paliperidon hos rotter og hunder viser hovedsakelig farmakologiske effekter, som sedering og effekter på brystkjertler og genitalia forårsaket av prolaktin. Hos dyr som ble behandlet med paliperidonpalmitat ble det observert en inflammatorisk reaksjon ved det intramuskulære injeksjonsstedet. Enkelte tilfeller av abscessdannelse ble observert.

I reproduksjonsstudier med rotter og risperidon, som blir nesten fullstendig metabolisert til paliperidon hos rotter og mennesker, ble det observert bivirkninger på fødselsvekt og overlevelse av avkommet. Ingen embryotoksisitet eller misdannelser ble observert etter intramuskulær administrering av paliperidonpalmitat til drektige rotter opp til høyeste dose (160 mg/kg/dag) som tilsvarer 4,1 ganger eksponeringsnivået i mennesker ved maksimalt anbefalt dose på 150 mg. Ved administrering til drektige dyr har andre dopaminantagonister forårsaket negative effekter på læringsevne og motorisk utvikling hos avkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon viser ikke genotoksisitet. I karsinogenitetsstudier av oral risperidon til rotter og mus ble det sett økninger av hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkjerteladenomer (begge arter). Det karsinogene potensialet til intramuskulært injisert paliperidonpalmitat ble vurdert hos rotter. Det var en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenokarsinomer hos hunnrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hos hannrotter var det en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenomer og karsinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, hvilket tilsvarer 1,2 og 2,2 ganger eksponeringsnivået hos mennesker som får den maksimale anbefalte dosen på 150 mg. Disse tumorene kan være relatert til forlenget dopamin D2-antagonisme og hyperprolaktinemi. Relevansen av disse tumorfunnene hos gnagere med hensyn til risiko hos mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Polysorbat 20
Polyetylen glykol 4 000
Sitronsyremonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfat, vannfritt
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg

0,25 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med en stempelstopper, "backstop" og sprøytehet (brombutylgummi) med en 22G 1 ½-tommers sikkerhetskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1-tommers sikkerhetskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

50 mg

0,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med en stempelstopper, "backstop" og sprøytehet (brombutylgummi) med en 22G 1 ½-tommers sikkerhetskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1-tommers sikkerhetskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

75 mg

0,75 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med en stempelstopper, "backstop" og sprøytehet (brombutylgummi) med en 22G 1 ½-tommers sikkerhetskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1-tommers sikkerhetskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg

1 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med en stempelstopper, "backstop" og sprøytehet (brombutylgummi) med en 22G 1 ½-tommers sikkerhetskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1-tommers sikkerhetskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med en stempelstopper, "backstop" og sprøytehet (brombutylgummi) med en 22G 1 ½-tommers sikkerhetskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en 23G 1-tommers sikkerhetskanyle (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakningsstørrelser:

Pakken inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 2 kanyler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. mars 2011
Dato for siste fornyelse: 16. desember 2015

10. OPPDATERINGSDATO

05/2023

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.