

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XEPLION 25 mg Depot-Injektionssuspension

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

Jede Fertigspritze enthält 39 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 25 mg Paliperidon.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XEPLION ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

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

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

#### Dosierung

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

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

#### Umstellung von oralem Paliperidon oder oralem Risperidon

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit XEPLION beendet werden. Die Behandlung mit XEPLION sollte wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben begonnen werden.

#### Umstellung von Risperidon in Depotform

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

**Depot-Risperidon-Dosen und XEPLION-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im „steady-state“ erforderlich sind**

Bisherige Depot-Risperidon-Dosis	XEPLION
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37.5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzung von XEPLION muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Wie bei anderen antipsychotischen Arzneimitteln empfohlen, sollte dann die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) regelmäßig überprüft werden.

Ausgelassene Dosen

Vermeidung des Auslassens von Dosen

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis XEPLION eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 2 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite XEPLION-Injektion (Tag 8 ± 2 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

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

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

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

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

1. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltoidmuskel,
2. eine weitere Injektion in den Deltoidmuskel eine Woche später,

3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Deltoid- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)* Wenn seit der letzten XEPLION-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit XEPLION.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre wurde nicht untersucht.

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

##### Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

#### Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Sonstige besondere Populationen

Eine Dosisanpassung von XEPLION auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

#### Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEPLION bei Kindern < 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

XEPLION ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es sollte langsam und tief in den Muskel injiziert werden. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden. Die Dosis sollte nicht intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

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

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

#### Verabreichung in den Deltoidmuskel

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

#### Verabreichung in den Glutealmuskel

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

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

### QT-Intervall

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

### Malignes neuroleptisches Syndrom

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

### Tardive Dyskinesie

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

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z.B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Paliperidon berichtet. Bei diabetischen Patienten und Patienten mit Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung zu empfehlen.

### Hyperprolaktinämie

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

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

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

### Krampfanfälle

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

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

#### Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Ältere Patienten mit Demenz

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

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

#### Gesamtmortalität

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

#### Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

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

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

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

#### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückgebildet hat.

#### Regulierung der Körpertemperatur

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

#### Venöse Thromboembolie

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

#### Antiemetische Wirkung

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

#### Gewichtszunahme

Die Patienten sollten auf die Möglichkeit einer Gewichtszunahme hingewiesen werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

#### Anwendung

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

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

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

#### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch XEPLION

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

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

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

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



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

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im „steady-state“ (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

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

#### Potenzielle Beeinflussung von XEPLION durch andere Arzneimittel

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

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung von XEPLION und Risperidon

Oral oder intramuskulär verabreichtes Risperidon wird in unterschiedlichem Ausmaß zu Paliperidon metabolisiert. Dieser Aspekt sollte berücksichtigt werden, wenn Risperidon oder orales Paliperidon gleichzeitig mit XEPLION verabreicht wird.

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

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Antipsychotika während des letzten Trimenons führte beim Säugling zu lang anhaltenden, aber reversiblen, neurologischen Störungen extrapyramidaler Art. XEPLION soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

## Stillzeit

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

## Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Reaktionen an der Injektionsstelle, Agitiertheit, Somnolenz, Akathisie, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Tremor, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Tachykardie. Die Akathisie schien dabei dosisabhängig zu sein.

Nachstehend eine vollständige Auflistung der, im Rahmen klinischer Studien gemeldeten Nebenwirkungen. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), *Gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), *Selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), *Sehr selten* ( $< 1/10.000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhte Bluttriglyceride	Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit, erhöhtes Blutcholesterin	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Alpträume	

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dystonie, Parkinsonismus, Akathisie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Schwindel, Somnolenz	Synkope, Konvulsion, tardive Dyskinesie, Dysarthrie, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Lethargie	malignes neuroleptisches Syndrom, Schlaganfall
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Augenrollen, okulomotorische Störungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Sinustachykardie, Leitungsstörungen, AV-Block ersten Grades, Bradykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Palpitationen, QT-Verlängerung im EKG, EKG-Veränderungen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, abdominale Beschwerden/Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Zahnschmerzen	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, generalisierter Pruritus, Pruritus	Arzneimittalexanthem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Gliederschmerzen	Myalgie, Gelenksteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, unregelmäßige Menstruation, Menstruationsstörungen, verzögerte Menstruation	Sekretion aus der Brustdrüse

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Induration an der Injektionsstelle, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle	Pruritus an der Injektionsstelle	Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Knotenbildung an der Injektionsstelle

Im Folgenden ist eine Liste weiterer Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Behandlung der Schizophrenie mit oralem Paliperidon aufgetreten sind.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Nasopharyngitis <i>Gelegentlich:</i> Harnwegsinfektion, Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten:</i> transitorische ischämische Attacke, Grand-Mal-Anfall
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sinusarrhythmie <i>Selten:</i> Linksschenkelblock
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Hypotonie <i>Selten:</i> Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, nasale Verstopfung <i>Nicht bekannt:</i> Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Dyspepsie <i>Gelegentlich:</i> Flatulenz <i>Selten:</i> Dünndarmverschluss <i>Nicht bekannt:</i> geschwollene Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Angioödem, papulöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Arthralgie <i>Gelegentlich:</i> muskuloskelettaler Schmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Harnretention <i>Selten:</i> Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Selten:</i> Stauungserscheinungen der Brust, Brustschmerzen, Brustspannen, retrograde Ejakulation <i>Nicht bekannt:</i> Priapismus

## Systemorganklasse

## Nebenwirkung

---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> peripheres Ödem <i>Selten:</i> Ödem
--	---

---

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

#### Gewichtszunahme

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

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

### Laboruntersuchungen

#### Serumprolaktin

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

#### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten. Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

## 4.9 Überdosierung

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

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu

berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit

##### Akute Behandlung von Schizophrenie

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

In einer 13-wöchigen Studie (n = 636) zum Vergleich von drei festgelegten XEPLION-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von

25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei XEPLION-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg /4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg XEPLION zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

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

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

#### Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive

Die Wirksamkeit von XEPLION bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich XEPLION-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) XEPLION, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig.

Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder XEPLION (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit XEPLION behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).

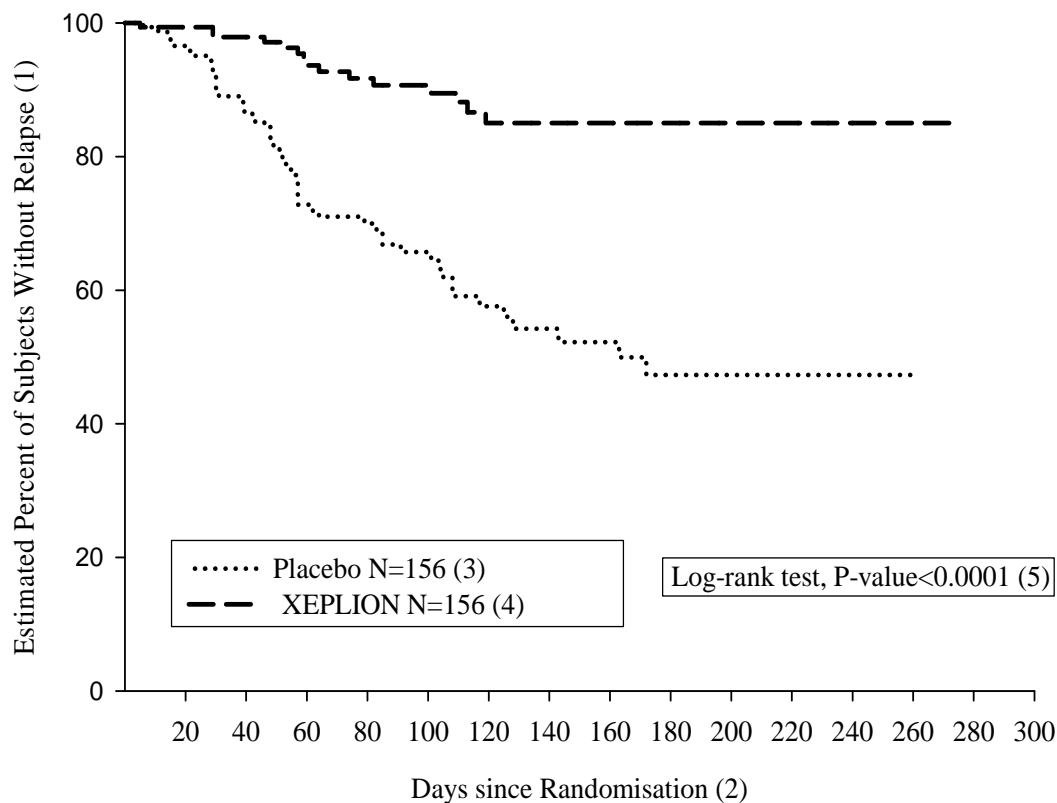


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenansatz)

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

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat XEPLION von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei der Behandlung der Schizophrenie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $t_{max}$  von 13 Tagen



allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den Musculus deltoideus wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den Gluteus maximus beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von XEPLION führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach der XEPLION-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer XEPLION-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoidaler Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von XEPLION über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

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

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit XEPLION innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für XEPLION konnten Patienten selbst an

den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde XEPLION nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

### Einschränkung der Nierenfunktion

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

### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters wird nicht empfohlen. Es kann jedoch eine Dosisanpassung auf Grundlage einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance erforderlich sein (siehe Abschnitt „Einschränkung der Nierenfunktion“ oben und Abschnitt 4.2).

### Gewicht

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

### Ethnische Zugehörigkeit

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

### Geschlecht

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

### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit

Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz. Die Auswirkungen von Rauchen bei XEPLION wurden nicht untersucht.

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

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Polysorbat 20  
Macrogol 4000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

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

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

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

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XEPLION 50 mg Depot-Injektionssuspension

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

Jede Fertigspritze enthält 78 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 50 mg Paliperidon.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XEPLION ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

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

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

#### Dosierung

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

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

#### Umstellung von oralem Paliperidon oder oralem Risperidon

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit XEPLION beendet werden. Die Behandlung mit XEPLION sollte wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben begonnen werden.

#### Umstellung von Risperidon in Depotform

Bei Patienten, die von Risperidon in Depotform umgestellt werden, kann anstelle der Verabreichung der nächsten vorgesehenen Injektion die Therapie mit XEPLION begonnen werden. Die

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

**Depot-Risperidon-Dosen und XEPLION-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im „steady-state“ erforderlich sind**

Bisherige Depot-Risperidon-Dosis	XEPLION
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37.5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzung von XEPLION muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Wie bei anderen antipsychotischen Arzneimitteln empfohlen, sollte dann die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) regelmäßig überprüft werden.

Ausgelassene Dosen

Vermeidung des Auslassens von Dosen

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis XEPLION eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 2 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite XEPLION-Injektion (Tag 8 ± 2 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

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

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

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

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

4. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltoidmuskel,
5. eine weitere Injektion in den Deltoidmuskel eine Woche später,
6. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Deltoid- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)* Wenn seit der letzten XEPLION-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit XEPLION.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre wurde nicht untersucht.

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

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

#### Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Sonstige besondere Populationen

Eine Dosisanpassung von XEPLION auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

#### Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEPLION bei Kindern < 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

XEPLION ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es sollte langsam und tief in den Muskel injiziert werden. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden. Die Dosis sollte nicht intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

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

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

#### Verabreichung in den Deltoidmuskel

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

#### Verabreichung in den Glutealmuskel

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

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



### QT-Intervall

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

### Malignes neuroleptisches Syndrom

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

### Tardive Dyskinesie

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

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z.B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Paliperidon berichtet. Bei diabetischen Patienten und Patienten mit Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung zu empfehlen.

### Hyperprolaktinämie

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

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

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

### Krampfanfälle

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

### Einschränkung der Nierenfunktion

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

### Einschränkung der Leberfunktion

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

### Ältere Patienten mit Demenz

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

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

### Gesamtmortalität

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

### Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

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

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

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

### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückgebildet hat.

### Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von XEPLION an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur

kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.

### Venöse Thromboembolie

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

### Antiemetische Wirkung

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

### Gewichtszunahme

Die Patienten sollten auf die Möglichkeit einer Gewichtszunahme hingewiesen werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

### Anwendung

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

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

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

### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch XEPLION

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im „steady-state“ (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

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

#### Potenzielle Beeinflussung von XEPLION durch andere Arzneimittel

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

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung von XEPLION und Risperidon

Oral oder intramuskulär verabreichtes Risperidon wird in unterschiedlichem Ausmaß zu Paliperidon metabolisiert. Dieser Aspekt sollte berücksichtigt werden, wenn Risperidon oder orales Paliperidon gleichzeitig mit XEPLION verabreicht wird.

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

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Antipsychotika während des letzten Trimenons führte beim Säugling zu lang anhaltenden, aber reversiblen, neurologischen Störungen extrapyramidaler Art. XEPLION soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

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

### Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Reaktionen an der Injektionsstelle, Agitiertheit, Somnolenz, Akathisie, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Tremor, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Tachykardie. Die Akathisie schien dabei dosisabhängig zu sein.

Nachstehend eine vollständige Auflistung der, im Rahmen klinischer Studien gemeldeten Nebenwirkungen. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), *Gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), *Selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), *Sehr selten* ( $< 1/10.000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhte Bluttriglyceride	Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit, erhöhtes Blutcholesterin	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Alpträume	

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dystonie, Parkinsonismus, Akathisie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Schwindel, Somnolenz	Synkope, Konvulsion, tardive Dyskinesie, Dysarthrie, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Lethargie	malignes neuroleptisches Syndrom, Schlaganfall
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Augenrollen, okulomotorische Störungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Sinustachykardie, Leitungsstörungen, AV-Block ersten Grades, Bradykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Palpitationen, QT-Verlängerung im EKG, EKG-Veränderungen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, abdominale Beschwerden/Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Zahnschmerzen	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, generalisierter Pruritus, Pruritus	Arzneimittelenanthem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Gliederschmerzen	Myalgie, Gelenksteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, unregelmäßige Menstruation, Menstruationsstörungen, verzögerte Menstruation	Sekretion aus der Brustdrüse

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Induration an der Injektionsstelle, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle	Pruritus an der Injektionsstelle	Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Knotenbildung an der Injektionsstelle

Im Folgenden ist eine Liste weiterer Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Behandlung der Schizophrenie mit oralem Paliperidon aufgetreten sind.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Nasopharyngitis <i>Gelegentlich:</i> Harnwegsinfektion, Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten:</i> transitorische ischämische Attacke, Grand-Mal-Anfall
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sinusarrhythmie <i>Selten:</i> Linksschenkelblock
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Hypotonie <i>Selten:</i> Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, nasale Verstopfung <i>Nicht bekannt:</i> Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Dyspepsie <i>Gelegentlich:</i> Flatulenz <i>Selten:</i> Dünndarmverschluss <i>Nicht bekannt:</i> geschwollene Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Angioödem, papulöser Hautausschlag
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Arthralgie <i>Gelegentlich:</i> muskuloskelettaler Schmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Harnretention <i>Selten:</i> Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Selten:</i> Stauungserscheinungen der Brust, Brustschmerzen, Brustspannen, retrograde Ejakulation <i>Nicht bekannt:</i> Priapismus

## Systemorganklasse

## Nebenwirkung

---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> peripheres Ödem <i>Selten:</i> Ödem
--	---

---

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

#### Gewichtszunahme

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

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

### Laboruntersuchungen

#### Serumprolaktin

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

#### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten. Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

## 4.9 Überdosierung

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

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu



berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit

##### Akute Behandlung von Schizophrenie

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

In einer 13-wöchigen Studie (n = 636) zum Vergleich von drei festgelegten XEPLION-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von

25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei XEPLION-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg /4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg XEPLION zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

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

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

#### Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive

Die Wirksamkeit von XEPLION bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich XEPLION-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) XEPLION, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig.

Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder XEPLION (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit XEPLION behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).

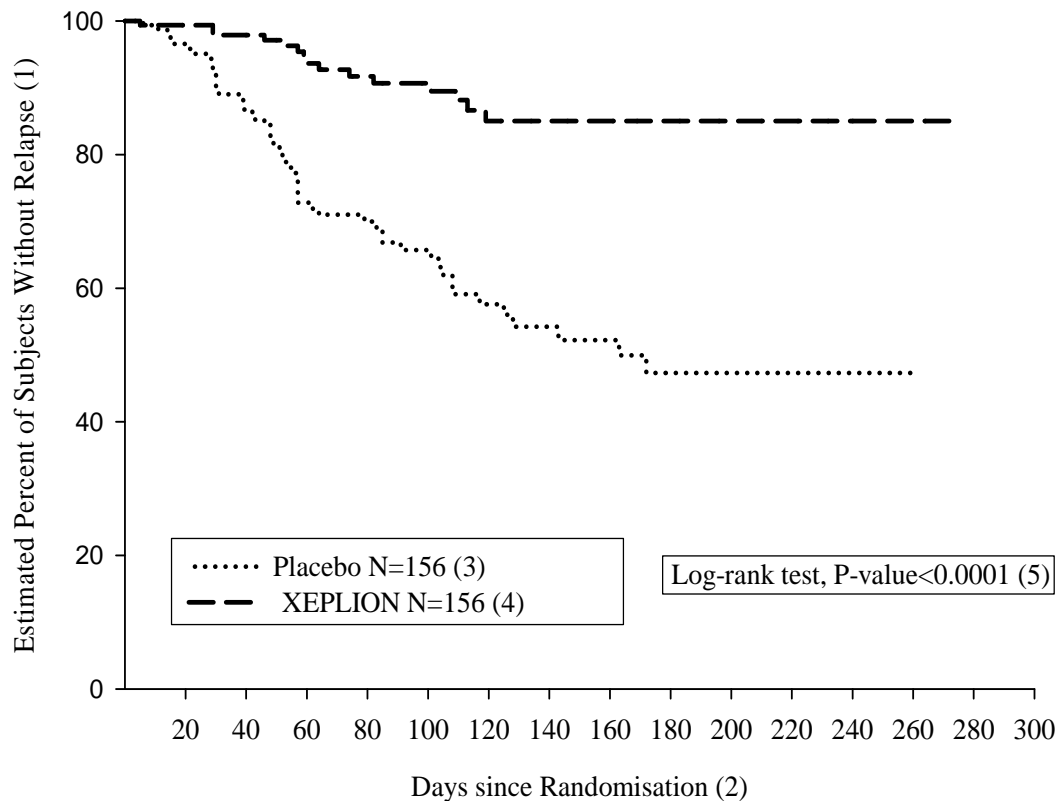


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenansatz)

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

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat XEPLION von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei der Behandlung der Schizophrenie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $t_{max}$  von 13 Tagen

allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den Musculus deltoideus wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den Gluteus maximus beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von XEPLION führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach der XEPLION-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer XEPLION-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoidaler Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von XEPLION über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

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

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit XEPLION innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für XEPLION konnten Patienten selbst an

den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

#### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde XEPLION nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters wird nicht empfohlen. Es kann jedoch eine Dosisanpassung auf Grundlage einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance erforderlich sein (siehe Abschnitt „Einschränkung der Nierenfunktion“ oben und Abschnitt 4.2).

#### Gewicht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Geschlecht

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

#### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit

Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz. Die Auswirkungen von Rauchen bei XEPLION wurden nicht untersucht.

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

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Polysorbat 20  
Macrogol 4000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

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

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

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

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XEPLION 75 mg Depot-Injektionssuspension

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

Jede Fertigspritze enthält 117 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 75 mg Paliperidon.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XEPLION ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

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

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

#### Dosierung

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

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

#### Umstellung von oralem Paliperidon oder oralem Risperidon

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit XEPLION beendet werden. Die Behandlung mit XEPLION sollte wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben begonnen werden.

#### Umstellung von Risperidon in Depotform

Bei Patienten, die von Risperidon in Depotform umgestellt werden, kann anstelle der Verabreichung der nächsten vorgesehenen Injektion die Therapie mit XEPLION begonnen werden. Die



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

**Depot-Risperidon-Dosen und XEPLION-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im „steady-state“ erforderlich sind**

Bisherige Depot-Risperidon-Dosis	XEPLION
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37.5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzung von XEPLION muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Wie bei anderen antipsychotischen Arzneimitteln empfohlen, sollte dann die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) regelmäßig überprüft werden.

Ausgelassene Dosen

Vermeidung des Auslassens von Dosen

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis XEPLION eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 2 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite XEPLION-Injektion (Tag 8 ± 2 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

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

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

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

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

7. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltoidmuskel,
8. eine weitere Injektion in den Deltoidmuskel eine Woche später,
9. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Deltoid- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)* Wenn seit der letzten XEPLION-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit XEPLION.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre wurde nicht untersucht.

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

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

#### Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Sonstige besondere Populationen

Eine Dosisanpassung von XEPLION auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

#### Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEPLION bei Kindern < 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

XEPLION ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es sollte langsam und tief in den Muskel injiziert werden. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden. Die Dosis sollte nicht intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

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

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

#### Verabreichung in den Deltoidmuskel

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

#### Verabreichung in den Glutealmuskel

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

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

### QT-Intervall

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

### Malignes neuroleptisches Syndrom

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

### Tardive Dyskinesie

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

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z.B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Paliperidon berichtet. Bei diabetischen Patienten und Patienten mit Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung zu empfehlen.

### Hyperprolaktinämie

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

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

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

### Krampfanfälle

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

### Einschränkung der Nierenfunktion

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

### Einschränkung der Leberfunktion

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

### Ältere Patienten mit Demenz

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

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

### Gesamtmortalität

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

### Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

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

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

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

### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückgebildet hat.

### Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von XEPLION an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur

kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.

### Venöse Thromboembolie

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

### Antiemetische Wirkung

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

### Gewichtszunahme

Die Patienten sollten auf die Möglichkeit einer Gewichtszunahme hingewiesen werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

### Anwendung

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

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

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

### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch XEPLION

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im „steady-state“ (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

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

#### Potenzielle Beeinflussung von XEPLION durch andere Arzneimittel

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

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung von XEPLION und Risperidon

Oral oder intramuskulär verabreichtes Risperidon wird in unterschiedlichem Ausmaß zu Paliperidon metabolisiert. Dieser Aspekt sollte berücksichtigt werden, wenn Risperidon oder orales Paliperidon gleichzeitig mit XEPLION verabreicht wird.

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

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Antipsychotika während des letzten Trimenons führte beim Säugling zu lang anhaltenden, aber reversiblen, neurologischen Störungen extrapyramidaler Art. XEPLION soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

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

### Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Reaktionen an der Injektionsstelle, Agitiertheit, Somnolenz, Akathisie, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Tremor, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Tachykardie. Die Akathisie schien dabei dosisabhängig zu sein.

Nachstehend eine vollständige Auflistung der, im Rahmen klinischer Studien gemeldeten Nebenwirkungen. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), *Gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), *Selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), *Sehr selten* ( $< 1/10.000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhte Bluttriglyceride	Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit, erhöhtes Blutcholesterin	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Alpträume	



Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dystonie, Parkinsonismus, Akathisie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Schwindel, Somnolenz	Synkope, Konvulsion, tardive Dyskinesie, Dysarthrie, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Lethargie	malignes neuroleptisches Syndrom, Schlaganfall
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Augenrollen, okulomotorische Störungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Sinustachykardie, Leitungsstörungen, AV-Block ersten Grades, Bradykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Palpitationen, QT-Verlängerung im EKG, EKG-Veränderungen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, abdominale Beschwerden/Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Zahnschmerzen	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, generalisierter Pruritus, Pruritus	Arzneimittelenanthem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Gliederschmerzen	Myalgie, Gelenksteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, unregelmäßige Menstruation, Menstruationsstörungen, verzögerte Menstruation	Sekretion aus der Brustdrüse

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Induration an der Injektionsstelle, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle	Pruritus an der Injektionsstelle	Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Knotenbildung an der Injektionsstelle

Im Folgenden ist eine Liste weiterer Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Behandlung der Schizophrenie mit oralem Paliperidon aufgetreten sind.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Nasopharyngitis <i>Gelegentlich:</i> Harnwegsinfektion, Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten:</i> transitorische ischämische Attacke, Grand-Mal-Anfall
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sinusarrhythmie <i>Selten:</i> Linksschenkelblock
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Hypotonie <i>Selten:</i> Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, nasale Verstopfung <i>Nicht bekannt:</i> Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Dyspepsie <i>Gelegentlich:</i> Flatulenz <i>Selten:</i> Dünndarmverschluss <i>Nicht bekannt:</i> geschwollene Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Angioödem, papulöser Hautausschlag
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Arthralgie <i>Gelegentlich:</i> muskuloskelettaler Schmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Harnretention <i>Selten:</i> Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Selten:</i> Stauungserscheinungen der Brust, Brustschmerzen, Brustspannen, retrograde Ejakulation <i>Nicht bekannt:</i> Priapismus

## Systemorganklasse

## Nebenwirkung

---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> peripheres Ödem <i>Selten:</i> Ödem
--	---

---

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

#### Gewichtszunahme

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

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

### Laboruntersuchungen

#### Serumprolaktin

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

#### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten. Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

## 4.9 Überdosierung

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

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu

berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit

##### Akute Behandlung von Schizophrenie

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

In einer 13-wöchigen Studie (n = 636) zum Vergleich von drei festgelegten XEPLION-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von

25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei XEPLION-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg /4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg XEPLION zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

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

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

#### Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive

Die Wirksamkeit von XEPLION bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich XEPLION-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) XEPLION, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig.

Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder XEPLION (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit XEPLION behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).

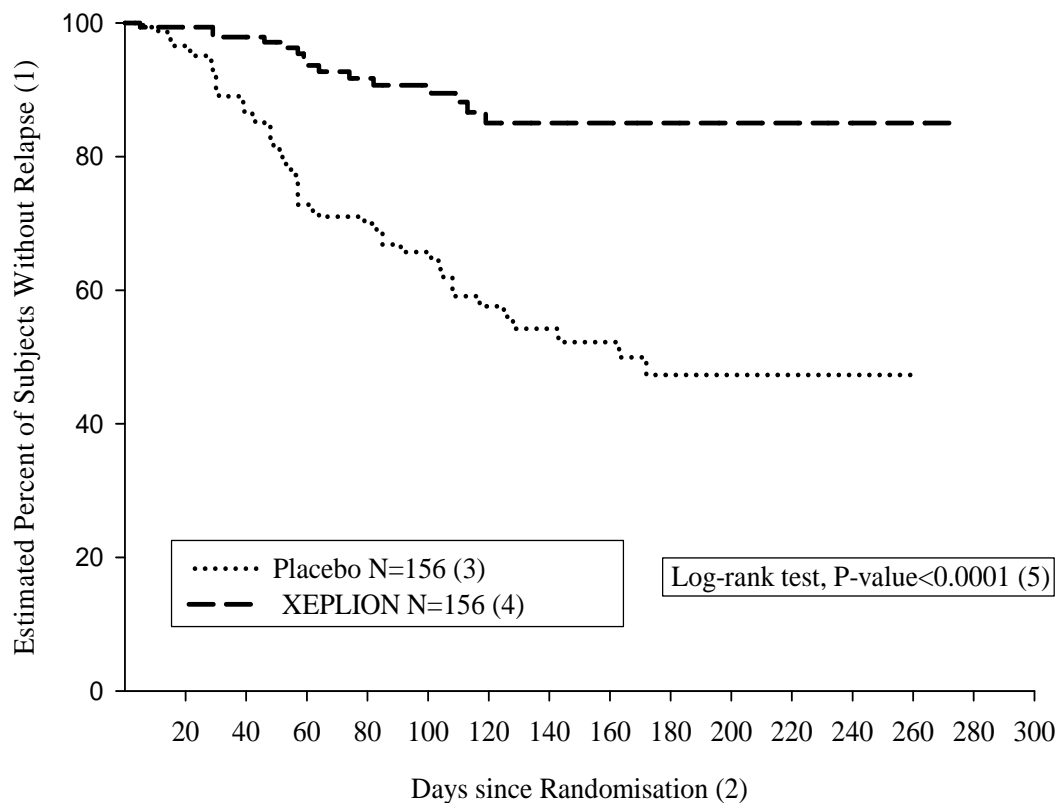


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenansatz)

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

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat XEPLION von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei der Behandlung der Schizophrenie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $t_{max}$  von 13 Tagen

allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den Musculus deltoideus wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den Gluteus maximus beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von XEPLION führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach der XEPLION-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer XEPLION-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoidaler Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von XEPLION über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

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

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit XEPLION innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für XEPLION konnten Patienten selbst an

den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

#### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde XEPLION nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters wird nicht empfohlen. Es kann jedoch eine Dosisanpassung auf Grundlage einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance erforderlich sein (siehe Abschnitt „Einschränkung der Nierenfunktion“ oben und Abschnitt 4.2).

#### Gewicht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Geschlecht

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

#### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit



Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz. Die Auswirkungen von Rauchen bei XEPLION wurden nicht untersucht.

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

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Polysorbat 20  
Macrogol 4000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

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

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

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

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XEPLION 100 mg Depot-Injektionssuspension

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

Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XEPLION ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

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

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

#### Dosierung

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

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

#### Umstellung von oralem Paliperidon oder oralem Risperidon

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit XEPLION beendet werden. Die Behandlung mit XEPLION sollte wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben begonnen werden.

#### Umstellung von Risperidon in Depotform

Bei Patienten, die von Risperidon in Depotform umgestellt werden, kann anstelle der Verabreichung der nächsten vorgesehenen Injektion die Therapie mit XEPLION begonnen werden. Die

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

**Depot-Risperidon-Dosen und XEPLION-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im „steady-state“ erforderlich sind**

Bisherige Depot-Risperidon-Dosis	XEPLION
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37.5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzung von XEPLION muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Wie bei anderen antipsychotischen Arzneimitteln empfohlen, sollte dann die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) regelmäßig überprüft werden.

Ausgelassene Dosen

Vermeidung des Auslassens von Dosen

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis XEPLION eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 2 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite XEPLION-Injektion (Tag 8 ± 2 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

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

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

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

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

10. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltoidmuskel,
11. eine weitere Injektion in den Deltoidmuskel eine Woche später,
12. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Deltoid- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)* Wenn seit der letzten XEPLION-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit XEPLION.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre wurde nicht untersucht.

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

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

#### Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Sonstige besondere Populationen

Eine Dosisanpassung von XEPLION auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

#### Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEPLION bei Kindern < 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

XEPLION ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es sollte langsam und tief in den Muskel injiziert werden. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden. Die Dosis sollte nicht intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

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

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

#### Verabreichung in den Deltoidmuskel

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

#### Verabreichung in den Glutealmuskel

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

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

### QT-Intervall

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

### Malignes neuroleptisches Syndrom

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

### Tardive Dyskinesie

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

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z.B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Paliperidon berichtet. Bei diabetischen Patienten und Patienten mit Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung zu empfehlen.

### Hyperprolaktinämie

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

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

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

### Krampfanfälle

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

### Einschränkung der Nierenfunktion

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

### Einschränkung der Leberfunktion

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

### Ältere Patienten mit Demenz

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

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

### Gesamtmortalität

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

### Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

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

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

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

### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückgebildet hat.

### Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von XEPLION an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur



kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.

### Venöse Thromboembolie

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

### Antiemetische Wirkung

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

### Gewichtszunahme

Die Patienten sollten auf die Möglichkeit einer Gewichtszunahme hingewiesen werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

### Anwendung

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

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

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

### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch XEPLION

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im „steady-state“ (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

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

#### Potenzielle Beeinflussung von XEPLION durch andere Arzneimittel

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

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung von XEPLION und Risperidon

Oral oder intramuskulär verabreichtes Risperidon wird in unterschiedlichem Ausmaß zu Paliperidon metabolisiert. Dieser Aspekt sollte berücksichtigt werden, wenn Risperidon oder orales Paliperidon gleichzeitig mit XEPLION verabreicht wird.

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

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Antipsychotika während des letzten Trimenons führte beim Säugling zu lang anhaltenden, aber reversiblen, neurologischen Störungen extrapyramidaler Art. XEPLION soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

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

### Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Reaktionen an der Injektionsstelle, Agitiertheit, Somnolenz, Akathisie, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Tremor, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Tachykardie. Die Akathisie schien dabei dosisabhängig zu sein.

Nachstehend eine vollständige Auflistung der, im Rahmen klinischer Studien gemeldeten Nebenwirkungen. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), *Gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), *Selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), *Sehr selten* ( $< 1/10.000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhte Bluttriglyceride	Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit, erhöhtes Blutcholesterin	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Alpträume	

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dystonie, Parkinsonismus, Akathisie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Schwindel, Somnolenz	Synkope, Konvulsion, tardive Dyskinesie, Dysarthrie, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Lethargie	malignes neuroleptisches Syndrom, Schlaganfall
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Augenrollen, okulomotorische Störungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Sinustachykardie, Leitungsstörungen, AV-Block ersten Grades, Bradykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Palpitationen, QT-Verlängerung im EKG, EKG-Veränderungen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, abdominale Beschwerden/Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Zahnschmerzen	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, generalisierter Pruritus, Pruritus	Arzneimittelenanthem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Gliederschmerzen	Myalgie, Gelenksteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, unregelmäßige Menstruation, Menstruationsstörungen, verzögerte Menstruation	Sekretion aus der Brustdrüse

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Induration an der Injektionsstelle, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle	Pruritus an der Injektionsstelle	Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Knotenbildung an der Injektionsstelle

Im Folgenden ist eine Liste weiterer Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Behandlung der Schizophrenie mit oralem Paliperidon aufgetreten sind.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Nasopharyngitis <i>Gelegentlich:</i> Harnwegsinfektion, Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten:</i> transitorische ischämische Attacke, Grand-Mal-Anfall
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sinusarrhythmie <i>Selten:</i> Linksschenkelblock
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Hypotonie <i>Selten:</i> Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, nasale Verstopfung <i>Nicht bekannt:</i> Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Dyspepsie <i>Gelegentlich:</i> Flatulenz <i>Selten:</i> Dünndarmverschluss <i>Nicht bekannt:</i> geschwollene Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Angioödem, papulöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Arthralgie <i>Gelegentlich:</i> muskuloskelettaler Schmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Harnretention <i>Selten:</i> Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Selten:</i> Stauungserscheinungen der Brust, Brustschmerzen, Brustspannen, retrograde Ejakulation <i>Nicht bekannt:</i> Priapismus

## Systemorganklasse

## Nebenwirkung

---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> peripheres Ödem <i>Selten:</i> Ödem
--	---

---

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

#### Gewichtszunahme

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

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

### Laboruntersuchungen

#### Serumprolaktin

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

#### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten. Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

## 4.9 Überdosierung

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

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu

berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit

##### Akute Behandlung von Schizophrenie

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

In einer 13-wöchigen Studie (n = 636) zum Vergleich von drei festgelegten XEPLION-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von

25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei XEPLION-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg /4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg XEPLION zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

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

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

#### Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive

Die Wirksamkeit von XEPLION bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich XEPLION-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) XEPLION, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig.



Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder XEPLION (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit XEPLION behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).

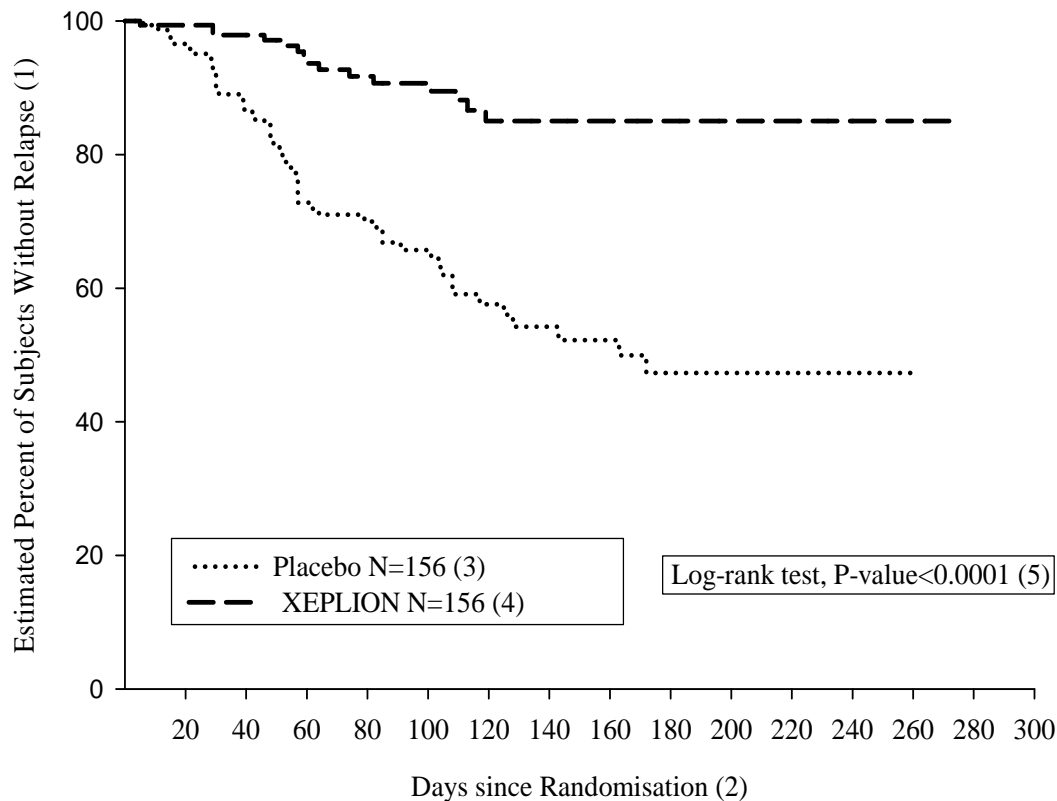


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenansatz)

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

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat XEPLION von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei der Behandlung der Schizophrenie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $t_{max}$  von 13 Tagen

allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den Musculus deltoideus wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den Gluteus maximus beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von XEPLION führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach der XEPLION-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer XEPLION-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoidaler Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von XEPLION über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

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

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit XEPLION innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für XEPLION konnten Patienten selbst an

den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

#### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde XEPLION nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters wird nicht empfohlen. Es kann jedoch eine Dosisanpassung auf Grundlage einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance erforderlich sein (siehe Abschnitt „Einschränkung der Nierenfunktion“ oben und Abschnitt 4.2).

#### Gewicht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Geschlecht

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

#### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit

Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz. Die Auswirkungen von Rauchen bei XEPLION wurden nicht untersucht.

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

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Polysorbat 20  
Macrogol 4000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

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

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

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

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XEPLION 150 mg Depot-Injektionssuspension

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

Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XEPLION ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

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

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

#### Dosierung

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

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

#### Umstellung von oralem Paliperidon oder oralem Risperidon

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit XEPLION beendet werden. Die Behandlung mit XEPLION sollte wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben begonnen werden.

#### Umstellung von Risperidon in Depotform

Bei Patienten, die von Risperidon in Depotform umgestellt werden, kann anstelle der Verabreichung der nächsten vorgesehenen Injektion die Therapie mit XEPLION begonnen werden. Die

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

**Depot-Risperidon-Dosen und XEPLION-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im „steady-state“ erforderlich sind**

Bisherige Depot-Risperidon-Dosis	XEPLION
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37.5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzung von XEPLION muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Wie bei anderen antipsychotischen Arzneimitteln empfohlen, sollte dann die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) regelmäßig überprüft werden.

Ausgelassene Dosen

Vermeidung des Auslassens von Dosen

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis XEPLION eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 2 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite XEPLION-Injektion (Tag 8 ± 2 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

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

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

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

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

13. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltoidmuskel,
14. eine weitere Injektion in den Deltoidmuskel eine Woche später,
15. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Deltoid- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)* Wenn seit der letzten XEPLION-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit XEPLION.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre wurde nicht untersucht.

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

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

#### Einschränkung der Leberfunktion



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

#### Sonstige besondere Populationen

Eine Dosisanpassung von XEPLION auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

#### Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEPLION bei Kindern < 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

XEPLION ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es sollte langsam und tief in den Muskel injiziert werden. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden. Die Dosis sollte nicht intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

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

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

#### Verabreichung in den Deltoidmuskel

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

#### Verabreichung in den Glutealmuskel

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

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

### QT-Intervall

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

### Malignes neuroleptisches Syndrom

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

### Tardive Dyskinesie

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

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z.B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Paliperidon berichtet. Bei diabetischen Patienten und Patienten mit Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung zu empfehlen.

### Hyperprolaktinämie

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

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

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

### Krampfanfälle

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

### Einschränkung der Nierenfunktion

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

### Einschränkung der Leberfunktion

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

### Ältere Patienten mit Demenz

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

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

### Gesamtmortalität

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

### Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

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

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

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

### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückgebildet hat.

### Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von XEPLION an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur

kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.

### Venöse Thromboembolie

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

### Antiemetische Wirkung

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

### Gewichtszunahme

Die Patienten sollten auf die Möglichkeit einer Gewichtszunahme hingewiesen werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

### Anwendung

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

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

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

### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch XEPLION

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im „steady-state“ (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

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

#### Potenzielle Beeinflussung von XEPLION durch andere Arzneimittel

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

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung von XEPLION und Risperidon

Oral oder intramuskulär verabreichtes Risperidon wird in unterschiedlichem Ausmaß zu Paliperidon metabolisiert. Dieser Aspekt sollte berücksichtigt werden, wenn Risperidon oder orales Paliperidon gleichzeitig mit XEPLION verabreicht wird.

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

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Antipsychotika während des letzten Trimenons führte beim Säugling zu lang anhaltenden, aber reversiblen, neurologischen Störungen extrapyramidaler Art. XEPLION soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

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

### Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Reaktionen an der Injektionsstelle, Agitiertheit, Somnolenz, Akathisie, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Tremor, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Tachykardie. Die Akathisie schien dabei dosisabhängig zu sein.

Nachstehend eine vollständige Auflistung der, im Rahmen klinischer Studien gemeldeten Nebenwirkungen. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), *Gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), *Selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), *Sehr selten* ( $< 1/10.000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhte Bluttriglyceride	Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit, erhöhtes Blutcholesterin	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Alpträume	

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dystonie, Parkinsonismus, Akathisie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Schwindel, Somnolenz	Synkope, Konvulsion, tardive Dyskinesie, Dysarthrie, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Lethargie	malignes neuroleptisches Syndrom, Schlaganfall
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Augenrollen, okulomotorische Störungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Sinustachykardie, Leitungsstörungen, AV-Block ersten Grades, Bradykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Palpitationen, QT-Verlängerung im EKG, EKG-Veränderungen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, abdominale Beschwerden/Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Zahnschmerzen	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, generalisierter Pruritus, Pruritus	Arzneimittlexanthem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Gliederschmerzen	Myalgie, Gelenksteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, unregelmäßige Menstruation, Menstruationsstörungen, verzögerte Menstruation	Sekretion aus der Brustdrüse

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Induration an der Injektionsstelle, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle	Pruritus an der Injektionsstelle	Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Knotenbildung an der Injektionsstelle

Im Folgenden ist eine Liste weiterer Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Behandlung der Schizophrenie mit oralem Paliperidon aufgetreten sind.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Nasopharyngitis <i>Gelegentlich:</i> Harnwegsinfektion, Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten:</i> transitorische ischämische Attacke, Grand-Mal-Anfall
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sinusarrhythmie <i>Selten:</i> Linksschenkelblock
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Hypotonie <i>Selten:</i> Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, nasale Verstopfung <i>Nicht bekannt:</i> Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Dyspepsie <i>Gelegentlich:</i> Flatulenz <i>Selten:</i> Dünndarmverschluss <i>Nicht bekannt:</i> geschwollene Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Angioödem, papulöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Arthralgie <i>Gelegentlich:</i> muskuloskelettaler Schmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Harnretention <i>Selten:</i> Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Selten:</i> Stauungserscheinungen der Brust, Brustschmerzen, Brustspannen, retrograde Ejakulation <i>Nicht bekannt:</i> Priapismus



## Systemorganklasse

## Nebenwirkung

---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> peripheres Ödem <i>Selten:</i> Ödem
--	---

---

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

#### Gewichtszunahme

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

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

### Laboruntersuchungen

#### Serumprolaktin

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

#### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten. Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

## 4.9 Überdosierung

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

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu

berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit

##### Akute Behandlung von Schizophrenie

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

In einer 13-wöchigen Studie (n = 636) zum Vergleich von drei festgelegten XEPLION-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von

25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei XEPLION-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg /4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg XEPLION zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

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

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

#### Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive

Die Wirksamkeit von XEPLION bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich XEPLION-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) XEPLION, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig.

Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder XEPLION (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit XEPLION behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).

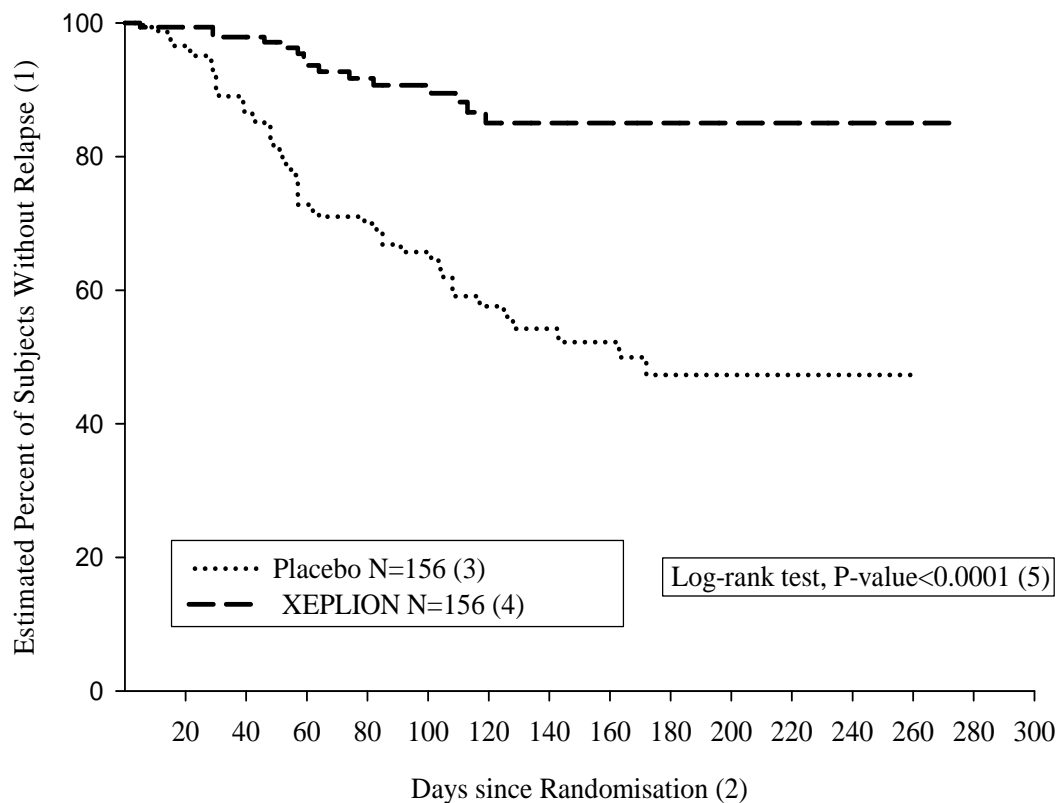


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenansatz)

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

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat XEPLION von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei der Behandlung der Schizophrenie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $t_{max}$  von 13 Tagen

allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den Musculus deltoideus wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den Gluteus maximus beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von XEPLION führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach der XEPLION-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer XEPLION-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoidaler Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von XEPLION über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

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

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit XEPLION innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für XEPLION konnten Patienten selbst an

den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde XEPLION nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

### Einschränkung der Nierenfunktion

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

### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters wird nicht empfohlen. Es kann jedoch eine Dosisanpassung auf Grundlage einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance erforderlich sein (siehe Abschnitt „Einschränkung der Nierenfunktion“ oben und Abschnitt 4.2).

### Gewicht

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

### Ethnische Zugehörigkeit

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

### Geschlecht

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

### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit

Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz. Die Auswirkungen von Rauchen bei XEPLION wurden nicht untersucht.

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

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Polysorbat 20  
Macrogol 4000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

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

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

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

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

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



## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XEPLION 150 mg und XEPLION 100 mg Depot-Injektionssuspension

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

Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XEPLION ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

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

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

#### Dosierung

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

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

#### Umstellung von oralem Paliperidon oder oralem Risperidon

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit XEPLION beendet werden. Die Behandlung mit XEPLION sollte wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben begonnen werden.

#### Umstellung von Risperidon in Depotform

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

**Depot-Risperidon-Dosen und XEPLION-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im „steady-state“ erforderlich sind**

Bisherige Depot-Risperidon-Dosis	XEPLION
25 mg alle 2 Wochen	50 mg einmal pro Monat
37.5 mg alle 2 Wochen	75 mg einmal pro Monat
50 mg alle 2 Wochen	100 mg einmal pro Monat

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzung von XEPLION muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Wie bei anderen antipsychotischen Arzneimitteln empfohlen, sollte dann die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) regelmäßig überprüft werden.

Ausgelassene Dosen

Vermeidung des Auslassens von Dosen

Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis XEPLION eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 2 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite XEPLION-Injektion (Tag 8 ± 2 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

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

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

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

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

16. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltoidmuskel,
17. eine weitere Injektion in den Deltoidmuskel eine Woche später,

18. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Deltoid- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

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

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

Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (1 Monat bis 6 Wochen)

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

Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Wochen bis 6 Monate)

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

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

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

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

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

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)* Wenn seit der letzten XEPLION-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, beginnen Sie die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit XEPLION.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre wurde nicht untersucht.

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

Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

#### Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Sonstige besondere Populationen

Eine Dosisanpassung von XEPLION auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

#### Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEPLION bei Kindern < 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

XEPLION ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es sollte langsam und tief in den Muskel injiziert werden. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden. Die Dosis sollte nicht intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

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

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

#### Verabreichung in den Deltoidmuskel

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

#### Verabreichung in den Glutealmuskel

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

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

### QT-Intervall

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

### Malignes neuroleptisches Syndrom

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

### Tardive Dyskinesie

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

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z.B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Paliperidon berichtet. Bei diabetischen Patienten und Patienten mit Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung zu empfehlen.

### Hyperprolaktinämie

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien keine klare Assoziation mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

### Orthostatische Hypotonie

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

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

### Krampfanfälle

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

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

#### Einschränkung der Leberfunktion

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

#### Ältere Patienten mit Demenz

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

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

#### Gesamtmortalität

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

#### Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

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

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

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

#### Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückgebildet hat.

#### Regulierung der Körpertemperatur

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

#### Venöse Thromboembolie

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

#### Antiemetische Wirkung

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

#### Gewichtszunahme

Die Patienten sollten auf die Möglichkeit einer Gewichtszunahme hingewiesen werden. Das Gewicht sollte regelmäßig kontrolliert werden.

#### Anwendung

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

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

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

#### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch XEPLION

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon-Retardtabletten im „steady-state“ (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Valproat.

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

#### Potenzielle Beeinflussung von XEPLION durch andere Arzneimittel

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

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung von XEPLION und Risperidon

Oral oder intramuskulär verabreichtes Risperidon wird in unterschiedlichem Ausmaß zu Paliperidon metabolisiert. Dieser Aspekt sollte berücksichtigt werden, wenn Risperidon oder orales Paliperidon gleichzeitig mit XEPLION verabreicht wird.

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

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Antipsychotika während des letzten Trimenons führte beim Säugling zu lang anhaltenden, aber reversiblen, neurologischen Störungen extrapyramidaler Art. XEPLION soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.



## Stillzeit

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

## Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Reaktionen an der Injektionsstelle, Agitiertheit, Somnolenz, Akathisie, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Tremor, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Tachykardie. Die Akathisie schien dabei dosisabhängig zu sein.

Nachstehend eine vollständige Auflistung der, im Rahmen klinischer Studien gemeldeten Nebenwirkungen. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *Häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), *Gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), *Selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), *Sehr selten* ( $< 1/10.000$ ) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhte Bluttriglyceride	Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit, erhöhtes Blutcholesterin	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Alpträume	

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dystonie, Parkinsonismus, Akathisie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Tremor, Schwindel, Somnolenz	Synkope, Konvulsion, tardive Dyskinesie, Dysarthrie, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Lethargie	malignes neuroleptisches Syndrom, Schlaganfall
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen	Augenrollen, okulomotorische Störungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Sinustachykardie, Leitungsstörungen, AV-Block ersten Grades, Bradykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Palpitationen, QT-Verlängerung im EKG, EKG-Veränderungen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, abdominale Beschwerden/ Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Zahnschmerzen	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, generalisierter Pruritus, Pruritus	Arzneimittelenanthem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Gliederschmerzen	Myalgie, Gelenksteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion, Galaktorrhö, Amenorrhö, unregelmäßige Menstruation, Menstruationsstörungen, verzögerte Menstruation	Sekretion aus der Brustdrüse

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Induration an der Injektionsstelle, Fatigue, Schmerzen an der Injektionsstelle	Pruritus an der Injektionsstelle	Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Knotenbildung an der Injektionsstelle

Im Folgenden ist eine Liste weiterer Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Behandlung der Schizophrenie mit oralem Paliperidon aufgetreten sind.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Nasopharyngitis <i>Gelegentlich:</i> Harnwegsinfektion, Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten:</i> transitorische ischämische Attacke, Grand-Mal-Anfall
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sinusarrhythmie <i>Selten:</i> Linksschenkelblock
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Hypotonie <i>Selten:</i> Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, nasale Verstopfung <i>Nicht bekannt:</i> Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Dyspepsie <i>Gelegentlich:</i> Flatulenz <i>Selten:</i> Dünndarmverschluss <i>Nicht bekannt:</i> geschwollene Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Angioödem, papulöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Arthralgie <i>Gelegentlich:</i> muskuloskelettaler Schmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Harnretention <i>Selten:</i> Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Selten:</i> Stauungserscheinungen der Brust, Brustschmerzen, Brustspannen, retrograde Ejakulation <i>Nicht bekannt:</i> Priapismus

## Systemorganklasse

## Nebenwirkung

---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> peripheres Ödem <i>Selten:</i> Ödem
--	---

---

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

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

#### Gewichtszunahme

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

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

### Laboruntersuchungen

#### Serumprolaktin

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

#### Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten. Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

## 4.9 Überdosierung

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

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu

berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit

##### Akute Behandlung von Schizophrenie

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

In einer 13-wöchigen Studie (n = 636) zum Vergleich von drei festgelegten XEPLION-Dosierungen (eine deltoideale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von

25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei XEPLION-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg /4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg XEPLION zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

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

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

#### Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive

Die Wirksamkeit von XEPLION bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich XEPLION-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) XEPLION, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert  $\leq 75$  aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig.

Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder XEPLION (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit XEPLION behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ( $p < 0,0001$ , Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo-behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7).

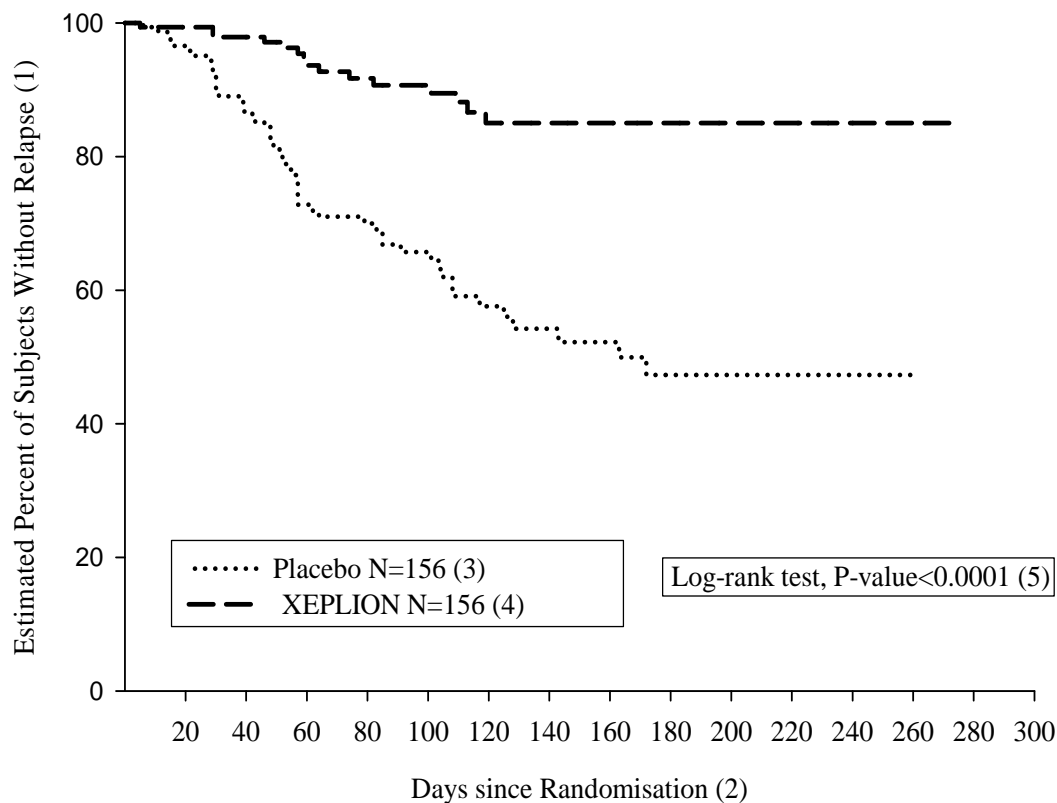


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenanalysesatz)

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

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat XEPLION von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei der Behandlung der Schizophrenie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen  $t_{max}$  von 13 Tagen

allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den Musculus deltoideus wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere  $C_{max}$  als bei Injektion in den Gluteus maximus beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von XEPLION führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach der XEPLION-Verabreichung war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für  $C_{max}$  bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen Steady-State-Werte bei einer XEPLION-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoidaler Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von XEPLION über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

#### Biotransformation und Elimination

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

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

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

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

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit XEPLION innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für XEPLION konnten Patienten selbst an



den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

#### Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde XEPLION nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters wird nicht empfohlen. Es kann jedoch eine Dosisanpassung auf Grundlage einer altersbedingten Verminderung der Kreatinin-Clearance erforderlich sein (siehe Abschnitt „Einschränkung der Nierenfunktion“ oben und Abschnitt 4.2).

#### Gewicht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Geschlecht

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

#### Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit

Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz. Die Auswirkungen von Rauchen bei XEPLION wurden nicht untersucht.

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

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat und oral verabreichten Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Polysorbat 20  
Macrogol 4000  
Citronensäure-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

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

Packungsgrößen:

Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

Packung zur Aufnahme der Behandlung:

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

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

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
  
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST)**

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

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

*Pharmakovigilanz-System*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 1.3 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur



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

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEPLION 25 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 25 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xeplion 25 mg

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

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

XEPLION 25 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

25 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEPLION 50 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 50 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xeplion 50 mg

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

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

XEPLION 50 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

50 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEPLION 75 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 75 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xeplion 75 mg



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

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

XEPLION 75 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

75 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEPLION 100 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xeplion 100 mg

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

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

XEPLION 100 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

100 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEPLION 150 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xeplion 150 mg

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

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

XEPLION 150 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

150 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

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

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XEPLION 150 mg  
XEPLION 100 mg  
Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Depot-Injektionssuspension  
Packung zur Aufnahme der Behandlung  
Jede Packung enthält 2 Fertigspritzen für ein 2-wöchiges Behandlungsschema:  
1 Fertigspritze mit 150 mg Paliperidon und 2 Kanülen  
1 Fertigspritze mit 100 mg Paliperidon und 2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis



**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xepion 150 mg  
xepion 100 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEPLION 150 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
Tag 1  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xeplion 150 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEPLION 100 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
Tag 8  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

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

Packungsbeilage beachten  
Zur intramuskulären Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

xeplion 100 mg

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### XEPLION 25 mg Depot-Injektionssuspension

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist XEPLION und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von XEPLION beachten?
3. Wie ist XEPLION anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist XEPLION aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST XEPLION UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

XEPLION wird zur Erhaltungstherapie von Symptomen der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt sind.

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

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

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEPLION BEACHTEN?**

**XEPLION darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Paliperidon oder einen der sonstigen Bestandteile von XEPLION sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von XEPLION ist erforderlich,**

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

XEPLION sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

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

- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) haben
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzkrankheiten zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie an Epilepsie leiden
- wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist
- wenn Ihre Leberfunktion eingeschränkt ist
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körperkerntemperatur oder ein Überhitzen zu kontrollieren
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnsel in Zusammenhang gebracht wurden

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

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

#### **Bei Anwendung von XEPLION mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Da XEPLION seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

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

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

Paliperidonpalmitat kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die die gleiche Wirkung zeigen umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

Wenn Sie zu Krampfanfällen neigen, können diese bei Anwendung von Paliperidonpalmitat vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.



### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sie sollten XEPLION während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von XEPLION**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 25-mg-Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. WIE IST XEPLION ANZUWENDEN?**

XEPLION wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft in einer Arztpraxis oder Klinik verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie zur Injektion in die Arztpraxis oder Klinik kommen sollen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten. XEPLION wird durch intramuskuläre Injektion in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel verabreicht. Sie erhalten die erste (150 mg) und zweite (100 mg) Injektion von Paliperidonpalmitat in einem Abstand von ca. 1 Woche. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg). Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen monatlichen Injektion, erhöhen oder verringern.

### **Nierenprobleme**

Wenn Sie leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte XEPLION nicht angewendet werden.

### **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter sind und leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen.

### **Leberprobleme**

Wenn Sie schwere Probleme mit der Leber haben, sollte XEPLION mit Vorsicht angewandt werden.

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

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

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

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

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

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

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

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

Gelegentlich kann es zu schweren allergischen Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') kommen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, so begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden Arzneimittel, die derselben Wirkstoffklasse wie XEPLION angehören, mit Nebenwirkungen einschließlich plötzlichem Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, Fällen von undeutlicher Sprache oder verschwommenem Sehen in Verbindung gebracht. Diese Symptome können mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen. Wenn bei Ihnen solche Symptome auch nur kurzfristig auftreten, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von XEPLION ist erforderlich“).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen

##### **Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

Zu den bekanntesten Nebenwirkungen von Paliperidon gehört eine Reihe von Bewegungsstörungen, die als extrapyramidale Störungen bezeichnet werden. Symptome können einschließen: ungewöhnliche Muskelbewegungen, ungewöhnliche Bewegungen von Mund, Zunge oder Kiefer, Kiefersperre, vermehrter Speichelfluss, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, ruckartige Bewegungen durch steife Muskeln, langsames, schlurfendes Gehen, Muskelkrämpfe, Tremor (Zittern), ungewöhnliche Augenbewegungen, unfreiwillige Muskelkontraktionen, anhaltendes Zusammenziehen der Halsmuskulatur mit der Folge einer ungewöhnlichen Kopfposition, langsame Bewegungen oder Unruhe. In manchen Fällen können diese Nebenwirkungen mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, während die Behandlung mit Paliperidon fortgesetzt wird.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Schmerzen an der Injektionsstelle und andere Reaktionen (z. B. Schwellung an der Injektionsstelle). Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt, wenn nach der Injektion Schmerzen auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen zusammen dafür sorgen, dass das Arzneimittel in Zukunft mit so wenigen Beschwerden wie möglich verabreicht wird.
- Infektionen der Nase, des Rachens oder der Brust
- Gewichtszunahme; hohe Blutzuckerwerte; hohe Triglyceridwerte (Fett im Blut)
- Reizbarkeit
- motorische Unruhe
- sich schwindelig fühlen, schläfrig oder unaufmerksam sein
- innere Unruhe
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck

- Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen oder -beschwerden; Durchfall; Verstopfung; Zahnschmerzen
- Hautausschlag
- Rückenschmerzen; Gliederschmerzen
- Schwäche; Erschöpfung (Müdigkeit)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- allergische Reaktionen
- hoher Spiegel des Hormons Prolaktin, festgestellt durch Blutuntersuchung (kann Symptome hervorrufen). Wenn Symptome aufgrund eines hohen Prolaktinspiegels auftreten können sie einschließen:
  - bei Männern: Schwellung der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen
  - bei Frauen: Absonderung von Milch aus den Brüsten, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen
- erhöhtes Insulin im Blut (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert); Appetitverlust oder gesteigerter Appetit; erhöhter Cholesterinspiegel im Blut
- Unruhe; Alpträume
- Ohnmachtsanfälle; Krämpfe; Sprachstörungen; Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile; Benommenheit beim Aufstehen
- verschwommenes Sehen
- Drehgefühl (Schwindel)
- abnormes EKG (Elektrokardiogramm); langsamer Puls; schneller Herzschlag beim Aufstehen; flatteriges oder pochendes Gefühl im Brustkorb (Palpitationen); Verlängerung des QT-Intervalls im Herz
- niedriger Blutdruck beim Aufstehen (mit Paliperidon behandelte Patienten können sich beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- vermehrter Speichelfluss; Mundtrockenheit
- Nesselsucht; Juckreiz
- Steifigkeitsgefühl der Gelenke und/oder Muskeln; Muskelschmerzen
- Entwicklung von Brüsten bei Männern; Erektionsstörungen; sexuelle Funktionsstörungen; Austreten von Milch aus den Brüsten; Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen (Frauen)
- Juckreiz an der Injektionsstelle

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung oder Bewusstseinsverlust, hohes Fieber und ausgeprägte Muskelsteifheit); plötzliche Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall)
- Augenrollen nach hinten; Störungen der Augenbewegung
- durch Arzneimittel hervorgerufener Hautausschlag
- Genickstarre
- Flüssigkeitsabsonderungen aus den Brüsten
- Schmerzen an der Injektionsstelle; Reaktion an der Injektionsstelle; kleine Beule an der Injektionsstelle

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Paliperidon-Tabletten mit verzögerter Freisetzung beobachtet:

**Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

- Infektion der Nase und des Rachens
- Husten; Schmerzen im Rachen und oberen Teil der Luftröhre; verstopfte Nase
- Verdauungsstörung
- Gelenkschmerzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- Harnwegsinfektion
- Schlafstörungen
- atmungsabhängige Beschleunigung der Herzfrequenz
- niedriger Blutdruck
- Blähungen
- Muskelschmerzen
- Unfähigkeit, zu Urinieren
- erhöhte Wassereinlagerung im Gewebe (Ödem)

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- plötzliche Schwellung der Lippen und Augen einhergehend mit Atembeschwerden;
- plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl im Gesicht, den Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite oder Fälle von verwaschener Sprache, die für weniger als 24 Stunden andauern (Mini-Schlaganfall); Krämpfe (epileptische Anfälle) mit zitternden Bewegungen und Muskelanspannung
- Reizleitungsstörung des linken Herzens
- Einschränkung der Blutversorgung
- Verschluss des Dünndarms
- Ausschlag mit Pusteln auf Ihrer Haut
- Probleme mit unkontrolliertem Urinverlust
- Vergrößerung der Brustdrüsen; Brustschmerzen; Ejakulation, bei der das Sperma zurück in die Harnblase fließt (bei Männern)

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** können einschließen:

- Lungenentzündung, die durch Einatmen von Mageninhalt in die Lunge verursacht wird
- geschwollene Zunge
- verlängerte und schmerzhafte Erektion. Der Patient wird angewiesen ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich diese verlängerte und schmerzhafte Erektion nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückbildet.
- Blutgerinnsel in den Venen, besonders in den Beinen (Symptome schließen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines ein), können durch Blutgefäße in die Lunge wandern, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Da es sich bei Paliperidon um ein Abbauprodukt von Risperidon (einem anderen Arzneimittel, das zur Behandlung der Schizophrenie angewendet wird) im menschlichen Körper handelt, können alle Nebenwirkungen die nach der Anwendung von Risperidon auftreten können, auch nach der Anwendung von XEPLION auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST XEPLION AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

XEPLION darf nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was XEPLION enthält

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 39 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 25 mg Paliperidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronensäure-Monohydrat

Dinatriumhydrogenphosphat

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

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### Wie XEPLION aussieht und Inhalt der Packung

XEPLION ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die Sie in der Praxis Ihres Arztes oder in der Klinik erhalten.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

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

#### België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### България

Представителство на Johnson & Johnson,  
Тел.: +359 2 489 9400

#### Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel. : +36 23 513-800

#### Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 222

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

JANSSEN-CILAG A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.  
Tel: +31 13 583 73 73

#### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

#### Norge

JANSSEN-CILAG AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Tāl. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

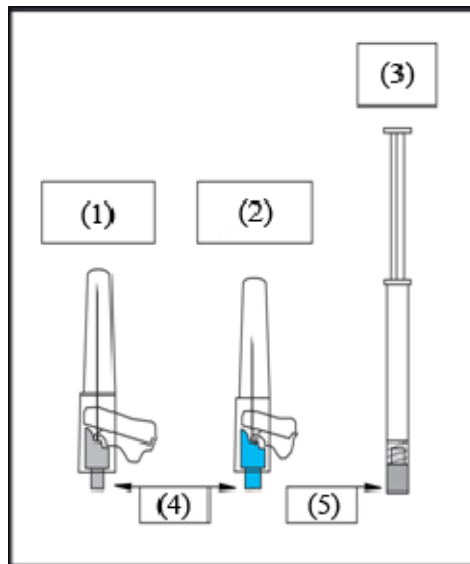
**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

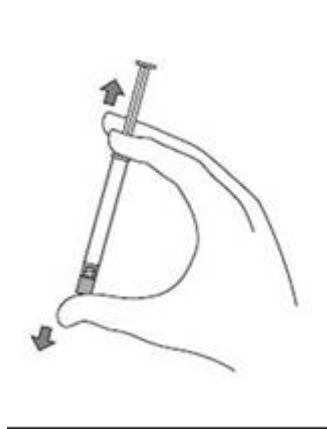
Die Depot-Injektionssuspension ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie muss vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdkörper untersucht werden. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht frei von sichtbaren Fremdkörpern ist.

Die Packung enthält eine Fertigspritze und zwei Sicherheitskanülen (eine 1,5-Zoll-Kanüle 22 G [38,1 mm × 0,72 mm] und eine 1-Zoll-Kanüle 23 G [25,4 mm × 0,64 mm]) zur intramuskulären Injektion.



- (1) 22 G x 1,5'' (graue Farbkodierung)
- (2) 23 G x 1'' (blaue Farbkodierung)
- (3) Fertigspritze
- (4) Farbkodierung
- (5) Spitzenkappe

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

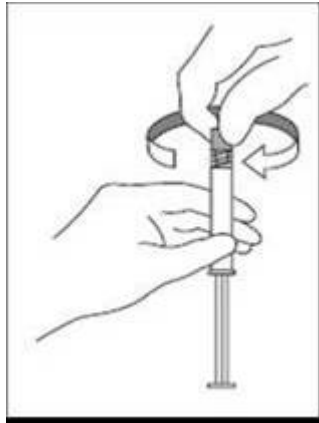


2. Die geeignete Kanüle auswählen.

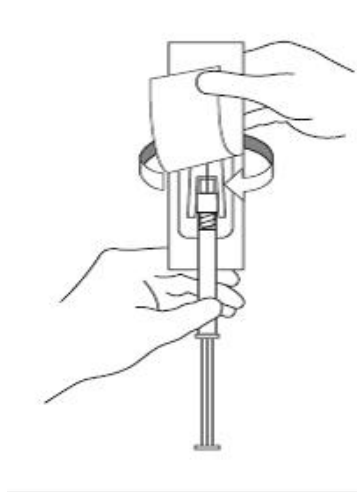
Zur DELTOIDALEN Injektion bei Patienten mit einem Gewicht < 90 kg die 1-Zoll-Kanüle **23 G** (25,4 mm × 0,64 mm, **blaue** Farbkodierung) und bei Patienten ≥ 90 kg die 1,5-Zoll-Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

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

3. Die Spritze aufrecht halten und die Gummi-Spitzenkappe mit einer Drehbewegung entfernen.

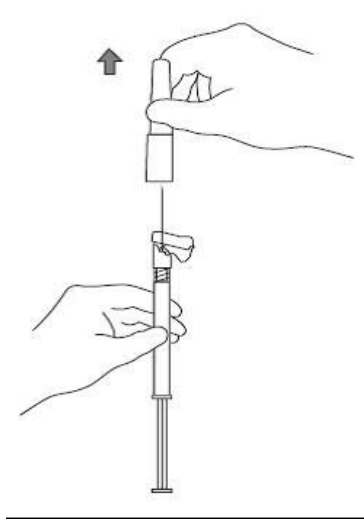


4. Die Blisterpackung mit der Sicherheitskanüle halb öffnen. Mit der Kunststofffolie die Schutzkappe der Kanüle greifen. Befestigen Sie die Sicherheitskanüle am Luer-Verbindungsstück der Spritze mit einer einfachen Drehbewegung im Uhrzeigersinn.

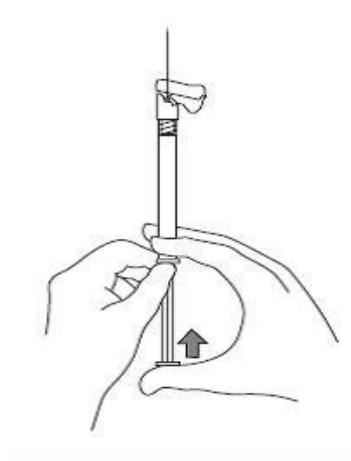


5. Die Schutzkappe gerade von der Kanüle abziehen. Die Schutzkappe dabei nicht drehen, da sich die Kanüle andernfalls von der Spritze lösen kann.



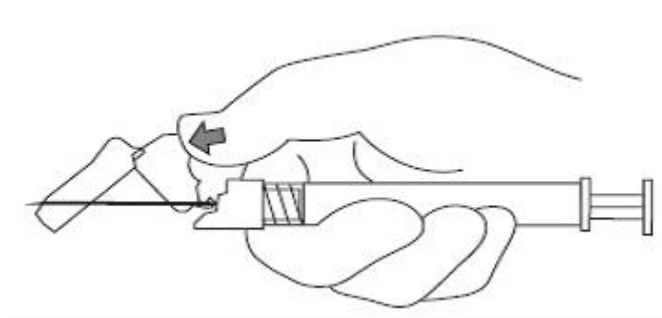


6. Die Spritze mit der befestigten Kanüle aufrecht halten. Entfernen Sie Luft aus der Spritze durch vorsichtiges Heraufdrücken des Spritzenkolbens.

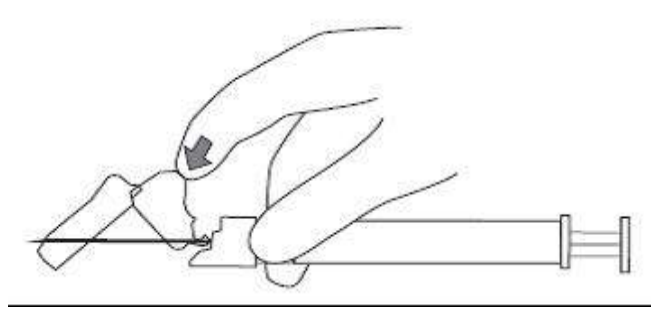


7. Injizieren Sie den gesamten Inhalt intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel des Patienten. **Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.**
8. Nach Abschluss der Injektion das Kanülen-Schutz-System mit dem Daumen oder Finger einer Hand (8a, 8b) oder einer flachen Oberfläche (8c) aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören. Die Spritze mit der Kanüle ordnungsgemäß entsorgen.

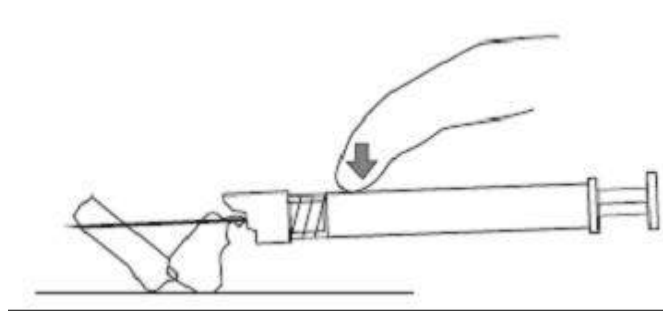
8a



8b



8c



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

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### XEPLION 50 mg Depot-Injektionssuspension

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist XEPLION und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von XEPLION beachten?
3. Wie ist XEPLION anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist XEPLION aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST XEPLION UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

XEPLION wird zur Erhaltungstherapie von Symptomen der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt sind.

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

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

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEPLION BEACHTEN?**

**XEPLION darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Paliperidon oder einen der sonstigen Bestandteile von XEPLION sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von XEPLION ist erforderlich,**

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

XEPLION sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

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

- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) haben
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzkrankheiten zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie an Epilepsie leiden
- wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist
- wenn Ihre Leberfunktion eingeschränkt ist
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körpertemperatur oder ein Überhitzen zu kontrollieren
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnsel in Zusammenhang gebracht wurden

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

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

### **Bei Anwendung von XEPLION mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Da XEPLION seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

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

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

Paliperidonpalmitat kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die die gleiche Wirkung zeigen umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

Wenn Sie zu Krampfanfällen neigen, können diese bei Anwendung von Paliperidonpalmitat vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sie sollten XEPLION während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von XEPLION**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 50 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. WIE IST XEPLION ANZUWENDEN?**

XEPLION wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft in einer Arztpraxis oder Klinik verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie zur Injektion in die Arztpraxis oder Klinik kommen sollen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten. XEPLION wird durch intramuskuläre Injektion in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel verabreicht. Sie erhalten die erste (150 mg) und zweite (100 mg) Injektion von Paliperidonpalmitat in einem Abstand von ca. 1 Woche. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg). Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen monatlichen Injektion, erhöhen oder verringern.

### **Nierenprobleme**

Wenn Sie leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte XEPLION nicht angewendet werden.

### **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter sind und leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen.

### **Leberprobleme**

Wenn Sie schwere Probleme mit der Leber haben, sollte XEPLION mit Vorsicht angewandt werden.

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

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

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

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

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

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

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

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

Gelegentlich kann es zu schweren allergischen Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') kommen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, so begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden Arzneimittel, die derselben Wirkstoffklasse wie XEPLION angehören, mit Nebenwirkungen einschließlich plötzlichem Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, Fällen von undeutlicher Sprache oder verschwommenem Sehen in Verbindung gebracht. Diese Symptome können mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen. Wenn bei Ihnen solche Symptome auch nur kurzfristig auftreten, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von XEPLION ist erforderlich“).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen

##### **Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

Zu den bekanntesten Nebenwirkungen von Paliperidon gehört eine Reihe von Bewegungsstörungen, die als extrapyramidale Störungen bezeichnet werden. Symptome können einschließen: ungewöhnliche Muskelbewegungen, ungewöhnliche Bewegungen von Mund, Zunge oder Kiefer, Kiefersperre, vermehrter Speichelfluss, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, ruckartige Bewegungen durch steife Muskeln, langsames, schlurfendes Gehen, Muskelkrämpfe, Tremor (Zittern), ungewöhnliche Augenbewegungen, unfreiwillige Muskelkontraktionen, anhaltendes Zusammenziehen der Halsmuskulatur mit der Folge einer ungewöhnlichen Kopfposition, langsame Bewegungen oder Unruhe. In manchen Fällen können diese Nebenwirkungen mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, während die Behandlung mit Paliperidon fortgesetzt wird.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Schmerzen an der Injektionsstelle und andere Reaktionen (z. B. Schwellung an der Injektionsstelle). Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt, wenn nach der Injektion Schmerzen auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen zusammen dafür sorgen, dass das Arzneimittel in Zukunft mit so wenigen Beschwerden wie möglich verabreicht wird.
- Infektionen der Nase, des Rachens oder der Brust
- Gewichtszunahme; hohe Blutzuckerwerte; hohe Triglyceridwerte (Fett im Blut)
- Reizbarkeit
- motorische Unruhe
- sich schwindelig fühlen, schläfrig oder unaufmerksam sein
- innere Unruhe
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck

- Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen oder -beschwerden; Durchfall; Verstopfung; Zahnschmerzen
- Hautausschlag
- Rückenschmerzen; Gliederschmerzen
- Schwäche; Erschöpfung (Müdigkeit)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- allergische Reaktionen
- hoher Spiegel des Hormons Prolaktin, festgestellt durch Blutuntersuchung (kann Symptome hervorrufen). Wenn Symptome aufgrund eines hohen Prolaktinspiegels auftreten können sie einschließen:
  - bei Männern: Schwellung der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen
  - bei Frauen: Absonderung von Milch aus den Brüsten, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen
- erhöhtes Insulin im Blut (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert); Appetitverlust oder gesteigerter Appetit; erhöhter Cholesterinspiegel im Blut
- Unruhe; Alpträume
- Ohnmachtsanfälle; Krämpfe; Sprachstörungen; Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile; Benommenheit beim Aufstehen
- verschwommenes Sehen
- Drehgefühl (Schwindel)
- abnormes EKG (Elektrokardiogramm); langsamer Puls; schneller Herzschlag beim Aufstehen; flatteriges oder pochendes Gefühl im Brustkorb (Palpitationen); Verlängerung des QT-Intervalls im Herz
- niedriger Blutdruck beim Aufstehen (mit Paliperidon behandelte Patienten können sich beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- vermehrter Speichelfluss; Mundtrockenheit
- Nesselsucht; Juckreiz
- Steifigkeitsgefühl der Gelenke und/oder Muskeln; Muskelschmerzen
- Entwicklung von Brüsten bei Männern; Erektionsstörungen; sexuelle Funktionsstörungen; Austreten von Milch aus den Brüsten; Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen (Frauen)
- Juckreiz an der Injektionsstelle

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung oder Bewusstseinsverlust, hohes Fieber und ausgeprägte Muskelsteifheit); plötzliche Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall)
- Augenrollen nach hinten; Störungen der Augenbewegung
- durch Arzneimittel hervorgerufener Hautausschlag
- Genickstarre
- Flüssigkeitsabsonderungen aus den Brüsten
- Schmerzen an der Injektionsstelle; Reaktion an der Injektionsstelle; kleine Beule an der Injektionsstelle

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Paliperidon-Tabletten mit verzögerter Freisetzung beobachtet:

**Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

- Infektion der Nase und des Rachens
- Husten; Schmerzen im Rachen und oberen Teil der Luftröhre; verstopfte Nase
- Verdauungsstörung
- Gelenkschmerzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- Harnwegsinfektion
- Schlafstörungen
- atmungsabhängige Beschleunigung der Herzfrequenz
- niedriger Blutdruck
- Blähungen
- Muskelschmerzen
- Unfähigkeit, zu Urinieren
- erhöhte Wassereinlagerung im Gewebe (Ödem)

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- plötzliche Schwellung der Lippen und Augen einhergehend mit Atembeschwerden;
- plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl im Gesicht, den Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite oder Fälle von verwaschener Sprache, die für weniger als 24 Stunden andauern (Mini-Schlaganfall); Krämpfe (epileptische Anfälle) mit zitternden Bewegungen und Muskelanspannung
- Reizleitungsstörung des linken Herzens
- Einschränkung der Blutversorgung
- Verschluss des Dünndarms
- Ausschlag mit Pusteln auf Ihrer Haut
- Probleme mit unkontrolliertem Urinverlust
- Vergrößerung der Brustdrüsen; Brustschmerzen; Ejakulation, bei der das Sperma zurück in die Harnblase fließt (bei Männern)

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** können einschließen:

- Lungenentzündung, die durch Einatmen von Mageninhalt in die Lunge verursacht wird
- geschwollene Zunge
- verlängerte und schmerzhafte Erektion. Der Patient wird angewiesen ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich diese verlängerte und schmerzhafte Erektion nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückbildet.
- Blutgerinnsel in den Venen, besonders in den Beinen (Symptome schließen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines ein), können durch Blutgefäße in die Lunge wandern, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Da es sich bei Paliperidon um ein Abbauprodukt von Risperidon (einem anderen Arzneimittel, das zur Behandlung der Schizophrenie angewendet wird) im menschlichen Körper handelt, können alle Nebenwirkungen die nach der Anwendung von Risperidon auftreten können, auch nach der Anwendung von XEPLION auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST XEPLION AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

XEPLION darf nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.



Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was XEPLION enthält

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 78 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 50 mg Paliperidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronensäure-Monohydrat

Dinatriumhydrogenphosphat

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

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### Wie XEPLION aussieht und Inhalt der Packung

XEPLION ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die Sie in der Praxis Ihres Arztes oder in der Klinik erhalten.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Belgien

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

### België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### България

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

### Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

### Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

### Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

### Danmark

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

### Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

### Norge

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

**Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Tāl. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

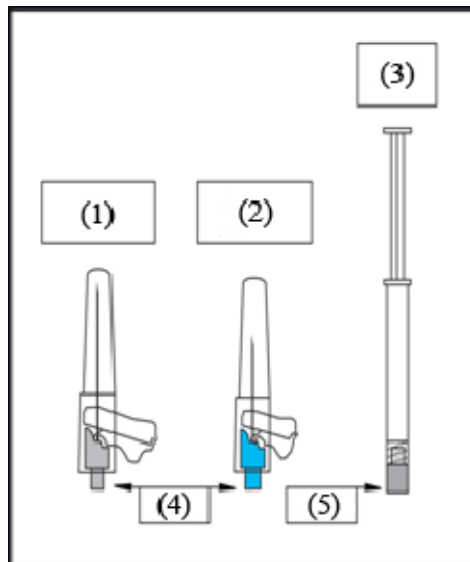
**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

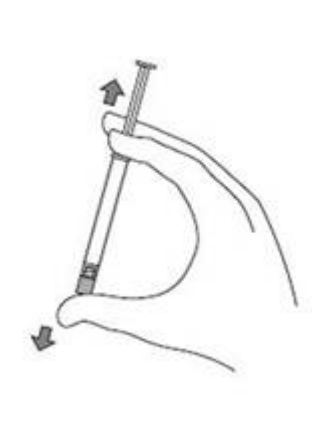
Die Depot-Injektionssuspension ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie muss vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdkörper untersucht werden. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht frei von sichtbaren Fremdkörpern ist.

Die Packung enthält eine Fertigspritze und zwei Sicherheitskanülen (eine 1,5-Zoll-Kanüle 22 G [38,1 mm × 0,72 mm] und eine 1-Zoll-Kanüle 23 G [25,4 mm × 0,64 mm]) zur intramuskulären Injektion.



- (1) 22 G x 1,5" (graue Farbkodierung)
- (2) 23 G x 1" (blaue Farbkodierung)
- (3) Fertigspritze
- (4) Farbkodierung
- (5) Spitzenkappe

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

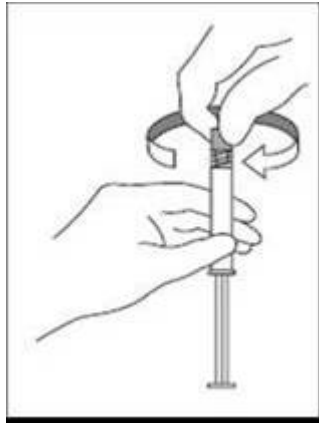


2. Die geeignete Kanüle auswählen.

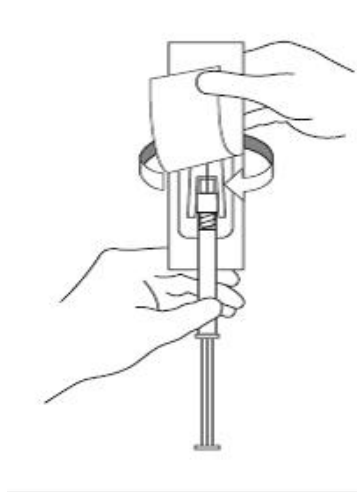
Zur DELTOIDALEN Injektion bei Patienten mit einem Gewicht < 90 kg die 1-Zoll-Kanüle **23 G** (25,4 mm × 0,64 mm, **blaue** Farbkodierung) und bei Patienten ≥ 90 kg die 1,5-Zoll-Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

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

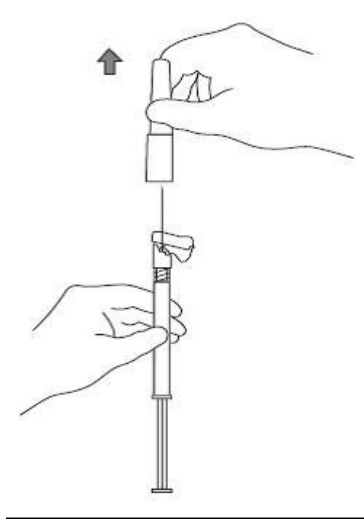
3. Die Spritze aufrecht halten und die Gummi-Spitzenkappe mit einer Drehbewegung entfernen.



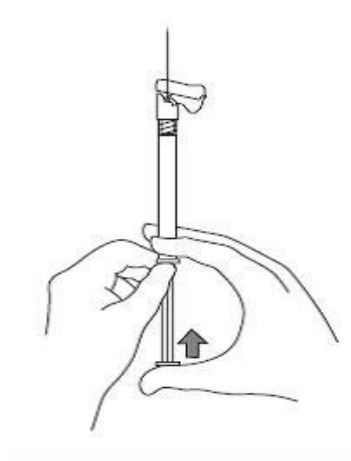
4. Die Blisterpackung mit der Sicherheitskanüle halb öffnen. Mit der Kunststofffolie die Schutzkappe der Kanüle greifen. Befestigen Sie die Sicherheitskanüle am Luer-Verbindungsstück der Spritze mit einer einfachen Drehbewegung im Uhrzeigersinn.



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

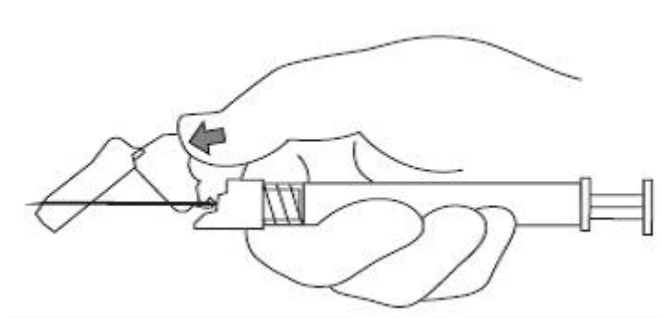


6. Die Spritze mit der befestigten Kanüle aufrecht halten. Entfernen Sie Luft aus der Spritze durch vorsichtiges Heraufdrücken des Spritzenkolbens.

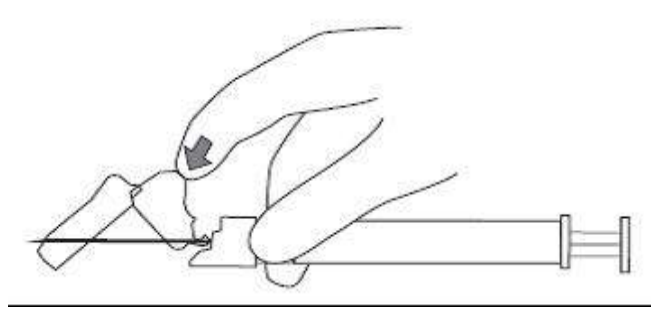


7. Injizieren Sie den gesamten Inhalt intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel des Patienten. **Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.**
8. Nach Abschluss der Injektion das Kanülen-Schutz-System mit dem Daumen oder Finger einer Hand (8a, 8b) oder einer flachen Oberfläche (8c) aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören. Die Spritze mit der Kanüle ordnungsgemäß entsorgen.

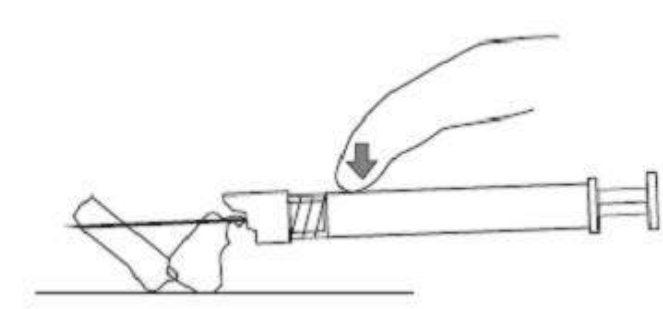
8a



8b



8c



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

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### XEPLION 75 mg Depot-Injektionssuspension

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist XEPLION und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von XEPLION beachten?
3. Wie ist XEPLION anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist XEPLION aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST XEPLION UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

XEPLION wird zur Erhaltungstherapie von Symptomen der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt sind.

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

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

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEPLION BEACHTEN?**

**XEPLION darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Paliperidon oder einen der sonstigen Bestandteile von XEPLION sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von XEPLION ist erforderlich,**

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

XEPLION sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

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

- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) haben
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzkrankheiten zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie an Epilepsie leiden
- wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist
- wenn Ihre Leberfunktion eingeschränkt ist
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körperkerntemperatur oder ein Überhitzen zu kontrollieren
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnsel in Zusammenhang gebracht wurden

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

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

#### **Bei Anwendung von XEPLION mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Da XEPLION seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

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

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

Paliperidonpalmitat kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die die gleiche Wirkung zeigen umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

Wenn Sie zu Krampfanfällen neigen, können diese bei Anwendung von Paliperidonpalmitat vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.



### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sie sollten XEPLION während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von XEPLION**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 75 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. WIE IST XEPLION ANZUWENDEN?**

XEPLION wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft in einer Arztpraxis oder Klinik verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie zur Injektion in die Arztpraxis oder Klinik kommen sollen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten. XEPLION wird durch intramuskuläre Injektion in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel verabreicht. Sie erhalten die erste (150 mg) und zweite (100 mg) Injektion von Paliperidonpalmitat in einem Abstand von ca. 1 Woche. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg). Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen monatlichen Injektion, erhöhen oder verringern.

### **Nierenprobleme**

Wenn Sie leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte XEPLION nicht angewendet werden.

### **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter sind und leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen.

### **Leberprobleme**

Wenn Sie schwere Probleme mit der Leber haben, sollte XEPLION mit Vorsicht angewandt werden.

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

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

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

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

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

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

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

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

Gelegentlich kann es zu schweren allergischen Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') kommen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, so begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden Arzneimittel, die derselben Wirkstoffklasse wie XEPLION angehören, mit Nebenwirkungen einschließlich plötzlichem Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, Fällen von undeutlicher Sprache oder verschwommenem Sehen in Verbindung gebracht. Diese Symptome können mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen. Wenn bei Ihnen solche Symptome auch nur kurzfristig auftreten, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von XEPLION ist erforderlich“).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen

##### **Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

Zu den bekanntesten Nebenwirkungen von Paliperidon gehört eine Reihe von Bewegungsstörungen, die als extrapyramidale Störungen bezeichnet werden. Symptome können einschließen: ungewöhnliche Muskelbewegungen, ungewöhnliche Bewegungen von Mund, Zunge oder Kiefer, Kiefersperre, vermehrter Speichelfluss, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, ruckartige Bewegungen durch steife Muskeln, langsames, schlurfendes Gehen, Muskelkrämpfe, Tremor (Zittern), ungewöhnliche Augenbewegungen, unfreiwillige Muskelkontraktionen, anhaltendes Zusammenziehen der Halsmuskulatur mit der Folge einer ungewöhnlichen Kopfposition, langsame Bewegungen oder Unruhe. In manchen Fällen können diese Nebenwirkungen mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, während die Behandlung mit Paliperidon fortgesetzt wird.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Schmerzen an der Injektionsstelle und andere Reaktionen (z. B. Schwellung an der Injektionsstelle). Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt, wenn nach der Injektion Schmerzen auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen zusammen dafür sorgen, dass das Arzneimittel in Zukunft mit so wenigen Beschwerden wie möglich verabreicht wird.
- Infektionen der Nase, des Rachens oder der Brust
- Gewichtszunahme; hohe Blutzuckerwerte; hohe Triglyceridwerte (Fett im Blut)
- Reizbarkeit
- motorische Unruhe
- sich schwindelig fühlen, schläfrig oder unaufmerksam sein
- innere Unruhe
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck

- Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen oder -beschwerden; Durchfall; Verstopfung; Zahnschmerzen
- Hautausschlag
- Rückenschmerzen; Gliederschmerzen
- Schwäche; Erschöpfung (Müdigkeit)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- allergische Reaktionen
- hoher Spiegel des Hormons Prolaktin, festgestellt durch Blutuntersuchung (kann Symptome hervorrufen). Wenn Symptome aufgrund eines hohen Prolaktinspiegels auftreten können sie einschließen:
  - bei Männern: Schwellung der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen
  - bei Frauen: Absonderung von Milch aus den Brüsten, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen
- erhöhtes Insulin im Blut (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert); Appetitverlust oder gesteigerter Appetit; erhöhter Cholesterinspiegel im Blut
- Unruhe; Alpträume
- Ohnmachtsanfälle; Krämpfe; Sprachstörungen; Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile; Benommenheit beim Aufstehen
- verschwommenes Sehen
- Drehgefühl (Schwindel)
- abnormes EKG (Elektrokardiogramm); langsamer Puls; schneller Herzschlag beim Aufstehen; flatteriges oder pochendes Gefühl im Brustkorb (Palpitationen); Verlängerung des QT-Intervalls im Herz
- niedriger Blutdruck beim Aufstehen (mit Paliperidon behandelte Patienten können sich beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- vermehrter Speichelfluss; Mundtrockenheit
- Nesselsucht; Juckreiz
- Steifigkeitsgefühl der Gelenke und/oder Muskeln; Muskelschmerzen
- Entwicklung von Brüsten bei Männern; Erektionsstörungen; sexuelle Funktionsstörungen; Austreten von Milch aus den Brüsten; Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen (Frauen)
- Juckreiz an der Injektionsstelle

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung oder Bewusstseinsverlust, hohes Fieber und ausgeprägte Muskelsteifheit); plötzliche Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall)
- Augenrollen nach hinten; Störungen der Augenbewegung
- durch Arzneimittel hervorgerufener Hautausschlag
- Genickstarre
- Flüssigkeitsabsonderungen aus den Brüsten
- Schmerzen an der Injektionsstelle; Reaktion an der Injektionsstelle; kleine Beule an der Injektionsstelle

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Paliperidon-Tabletten mit verzögerter Freisetzung beobachtet:

**Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

- Infektion der Nase und des Rachens
- Husten; Schmerzen im Rachen und oberen Teil der Luftröhre; verstopfte Nase
- Verdauungsstörung
- Gelenkschmerzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- Harnwegsinfektion
- Schlafstörungen
- atmungsabhängige Beschleunigung der Herzfrequenz
- niedriger Blutdruck
- Blähungen
- Muskelschmerzen
- Unfähigkeit, zu Urinieren
- erhöhte Wassereinlagerung im Gewebe (Ödem)

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- plötzliche Schwellung der Lippen und Augen einhergehend mit Atembeschwerden;
- plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl im Gesicht, den Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite oder Fälle von verwaschener Sprache, die für weniger als 24 Stunden andauern (Mini-Schlaganfall); Krämpfe (epileptische Anfälle) mit zitternden Bewegungen und Muskelanspannung
- Reizleitungsstörung des linken Herzens
- Einschränkung der Blutversorgung
- Verschluss des Dünndarms
- Ausschlag mit Pusteln auf Ihrer Haut
- Probleme mit unkontrolliertem Urinverlust
- Vergrößerung der Brustdrüsen; Brustschmerzen; Ejakulation, bei der das Sperma zurück in die Harnblase fließt (bei Männern)

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** können einschließen:

- Lungenentzündung, die durch Einatmen von Mageninhalt in die Lunge verursacht wird
- geschwollene Zunge
- verlängerte und schmerzhafte Erektion. Der Patient wird angewiesen ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich diese verlängerte und schmerzhafte Erektion nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückbildet.
- Blutgerinnsel in den Venen, besonders in den Beinen (Symptome schließen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines ein), können durch Blutgefäße in die Lunge wandern, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Da es sich bei Paliperidon um ein Abbauprodukt von Risperidon (einem anderen Arzneimittel, das zur Behandlung der Schizophrenie angewendet wird) im menschlichen Körper handelt, können alle Nebenwirkungen die nach der Anwendung von Risperidon auftreten können, auch nach der Anwendung von XEPLION auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST XEPLION AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

XEPLION darf nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was XEPLION enthält

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 117 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 75 mg Paliperidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronensäure-Monohydrat

Dinatriumhydrogenphosphat

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

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### Wie XEPLION aussieht und Inhalt der Packung

XEPLION ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die Sie in der Praxis Ihres Arztes oder in der Klinik erhalten.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Belgien

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

### België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### България

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

### Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

### Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

### Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

### Danmark

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

### Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

### Norge

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

**Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Tel. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

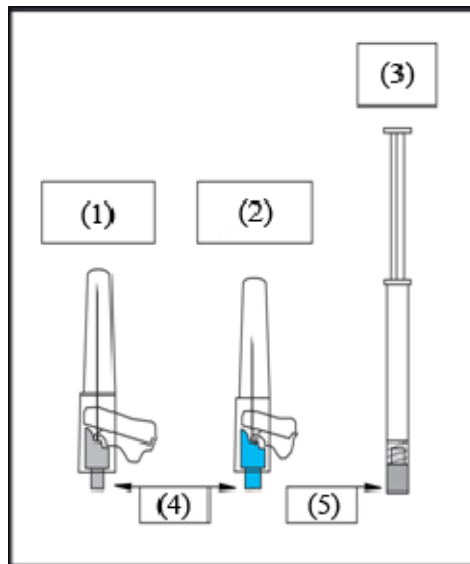
**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

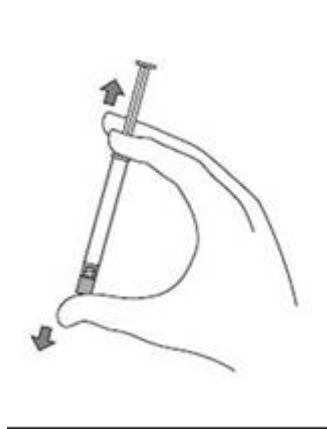
Die Depot-Injektionssuspension ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie muss vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdkörper untersucht werden. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht frei von sichtbaren Fremdkörpern ist.

Die Packung enthält eine Fertigspritze und zwei Sicherheitskanülen (eine 1,5-Zoll-Kanüle 22 G [38,1 mm × 0,72 mm] und eine 1-Zoll-Kanüle 23 G [25,4 mm × 0,64 mm]) zur intramuskulären Injektion.



- (1) 22 G x 1,5" (graue Farbkodierung)
- (2) 23 G x 1" (blaue Farbkodierung)
- (3) Fertigspritze
- (4) Farbkodierung
- (5) Spitzenkappe

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

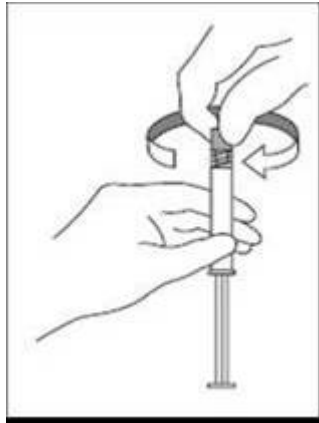


2. Die geeignete Kanüle auswählen.

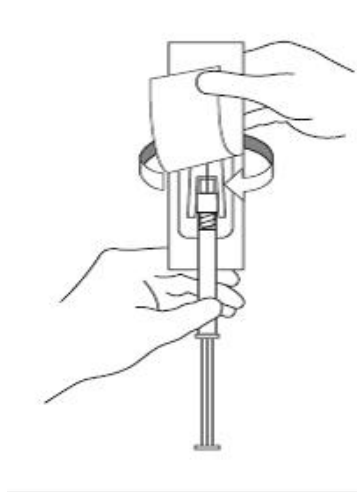
Zur DELTOIDALEN Injektion bei Patienten mit einem Gewicht < 90 kg die 1-Zoll-Kanüle **23 G** (25,4 mm × 0,64 mm, **blaue** Farbkodierung) und bei Patienten ≥ 90 kg die 1,5-Zoll-Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

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

3. Die Spritze aufrecht halten und die Gummi-Spitzenkappe mit einer Drehbewegung entfernen.

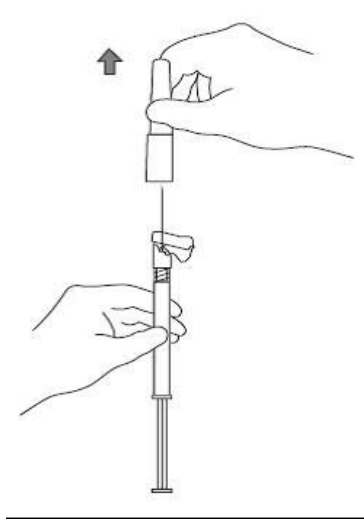


4. Die Blisterpackung mit der Sicherheitskanüle halb öffnen. Mit der Kunststofffolie die Schutzkappe der Kanüle greifen. Befestigen Sie die Sicherheitskanüle am Luer-Verbindungsstück der Spritze mit einer einfachen Drehbewegung im Uhrzeigersinn.

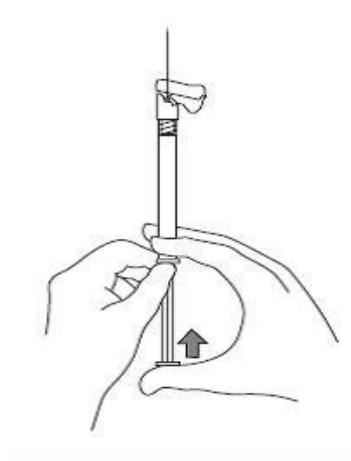


5. Die Schutzkappe gerade von der Kanüle abziehen. Die Schutzkappe dabei nicht drehen, da sich die Kanüle andernfalls von der Spritze lösen kann.



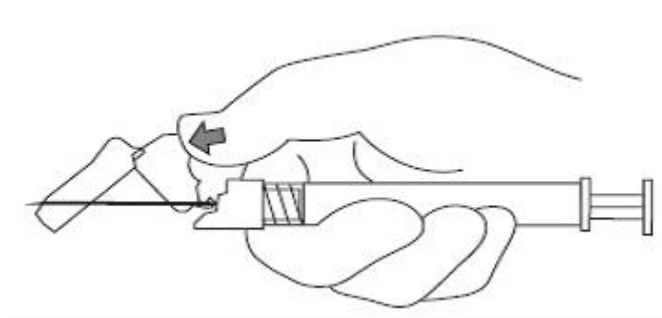


6. Die Spritze mit der befestigten Kanüle aufrecht halten. Entfernen Sie Luft aus der Spritze durch vorsichtiges Heraufdrücken des Spritzenkolbens.

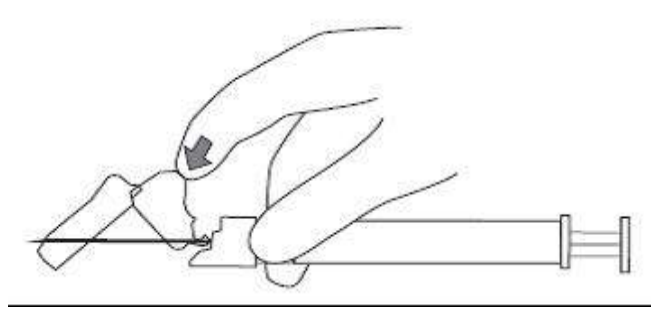


7. Injizieren Sie den gesamten Inhalt intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel des Patienten. **Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.**
8. Nach Abschluss der Injektion das Kanülen-Schutz-System mit dem Daumen oder Finger einer Hand (8a, 8b) oder einer flachen Oberfläche (8c) aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören. Die Spritze mit der Kanüle ordnungsgemäß entsorgen.

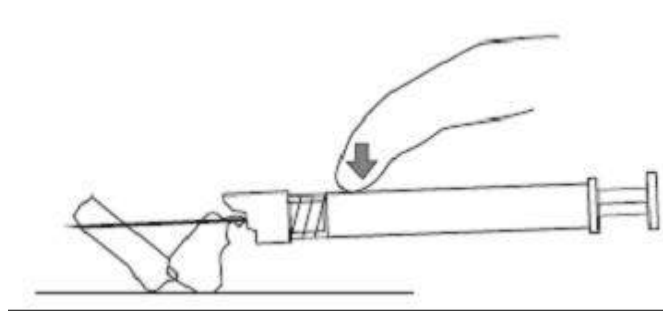
8a



8b



8c



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

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### XEPLION 100 mg Depot-Injektionssuspension

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist XEPLION und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von XEPLION beachten?
3. Wie ist XEPLION anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist XEPLION aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST XEPLION UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

XEPLION wird zur Erhaltungstherapie von Symptomen der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt sind.

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

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

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEPLION BEACHTEN?**

**XEPLION darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Paliperidon oder einen der sonstigen Bestandteile von XEPLION sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von XEPLION ist erforderlich,**

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

XEPLION sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

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

- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) haben
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzkrankheiten zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie an Epilepsie leiden
- wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist
- wenn Ihre Leberfunktion eingeschränkt ist
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körperkerntemperatur oder ein Überhitzen zu kontrollieren
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnsel in Zusammenhang gebracht wurden

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

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

#### **Bei Anwendung von XEPLION mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Da XEPLION seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

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

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

Paliperidonpalmitat kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die die gleiche Wirkung zeigen umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

Wenn Sie zu Krampfanfällen neigen, können diese bei Anwendung von Paliperidonpalmitat vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sie sollten XEPLION während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von XEPLION**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. WIE IST XEPLION ANZUWENDEN?**

XEPLION wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft in einer Arztpraxis oder Klinik verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie zur Injektion in die Arztpraxis oder Klinik kommen sollen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten. XEPLION wird durch intramuskuläre Injektion in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel verabreicht. Sie erhalten die erste (150 mg) und zweite (100 mg) Injektion von Paliperidonpalmitat in einem Abstand von ca. 1 Woche. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg). Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen monatlichen Injektion, erhöhen oder verringern.

### **Nierenprobleme**

Wenn Sie leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte XEPLION nicht angewendet werden.

### **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter sind und leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen.

### **Leberprobleme**

Wenn Sie schwere Probleme mit der Leber haben, sollte XEPLION mit Vorsicht angewandt werden.

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

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

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

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

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

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

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

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

Gelegentlich kann es zu schweren allergischen Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') kommen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, so begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden Arzneimittel, die derselben Wirkstoffklasse wie XEPLION angehören, mit Nebenwirkungen einschließlich plötzlichem Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, Fällen von undeutlicher Sprache oder verschwommenem Sehen in Verbindung gebracht. Diese Symptome können mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen. Wenn bei Ihnen solche Symptome auch nur kurzfristig auftreten, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von XEPLION ist erforderlich“).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen

##### **Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

Zu den bekanntesten Nebenwirkungen von Paliperidon gehört eine Reihe von Bewegungsstörungen, die als extrapyramidale Störungen bezeichnet werden. Symptome können einschließen: ungewöhnliche Muskelbewegungen, ungewöhnliche Bewegungen von Mund, Zunge oder Kiefer, Kiefersperre, vermehrter Speichelfluss, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, ruckartige Bewegungen durch steife Muskeln, langsames, schlurfendes Gehen, Muskelkrämpfe, Tremor (Zittern), ungewöhnliche Augenbewegungen, unfreiwillige Muskelkontraktionen, anhaltendes Zusammenziehen der Halsmuskulatur mit der Folge einer ungewöhnlichen Kopfposition, langsame Bewegungen oder Unruhe. In manchen Fällen können diese Nebenwirkungen mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, während die Behandlung mit Paliperidon fortgesetzt wird.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Schmerzen an der Injektionsstelle und andere Reaktionen (z. B. Schwellung an der Injektionsstelle). Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt, wenn nach der Injektion Schmerzen auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen zusammen dafür sorgen, dass das Arzneimittel in Zukunft mit so wenigen Beschwerden wie möglich verabreicht wird.
- Infektionen der Nase, des Rachens oder der Brust
- Gewichtszunahme; hohe Blutzuckerwerte; hohe Triglyceridwerte (Fett im Blut)
- Reizbarkeit
- motorische Unruhe
- sich schwindelig fühlen, schläfrig oder unaufmerksam sein
- innere Unruhe
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck

- Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen oder -beschwerden; Durchfall; Verstopfung; Zahnschmerzen
- Hautausschlag
- Rückenschmerzen; Gliederschmerzen
- Schwäche; Erschöpfung (Müdigkeit)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- allergische Reaktionen
- hoher Spiegel des Hormons Prolaktin, festgestellt durch Blutuntersuchung (kann Symptome hervorrufen). Wenn Symptome aufgrund eines hohen Prolaktinspiegels auftreten können sie einschließen:
  - bei Männern: Schwellung der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen
  - bei Frauen: Absonderung von Milch aus den Brüsten, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen
- erhöhtes Insulin im Blut (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert); Appetitverlust oder gesteigerter Appetit; erhöhter Cholesterinspiegel im Blut
- Unruhe; Alpträume
- Ohnmachtsanfälle; Krämpfe; Sprachstörungen; Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile; Benommenheit beim Aufstehen
- verschwommenes Sehen
- Drehgefühl (Schwindel)
- abnormes EKG (Elektrokardiogramm); langsamer Puls; schneller Herzschlag beim Aufstehen; flatteriges oder pochendes Gefühl im Brustkorb (Palpitationen); Verlängerung des QT-Intervalls im Herz
- niedriger Blutdruck beim Aufstehen (mit Paliperidon behandelte Patienten können sich beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- vermehrter Speichelfluss; Mundtrockenheit
- Nesselsucht; Juckreiz
- Steifigkeitsgefühl der Gelenke und/oder Muskeln; Muskelschmerzen
- Entwicklung von Brüsten bei Männern; Erektionsstörungen; sexuelle Funktionsstörungen; Austreten von Milch aus den Brüsten; Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen (Frauen)
- Juckreiz an der Injektionsstelle

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung oder Bewusstseinsverlust, hohes Fieber und ausgeprägte Muskelsteifheit); plötzliche Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall)
- Augenrollen nach hinten; Störungen der Augenbewegung
- durch Arzneimittel hervorgerufener Hautausschlag
- Genickstarre
- Flüssigkeitsabsonderungen aus den Brüsten
- Schmerzen an der Injektionsstelle; Reaktion an der Injektionsstelle; kleine Beule an der Injektionsstelle

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Paliperidon-Tabletten mit verzögerter Freisetzung beobachtet:

**Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

- Infektion der Nase und des Rachens
- Husten; Schmerzen im Rachen und oberen Teil der Luftröhre; verstopfte Nase
- Verdauungsstörung
- Gelenkschmerzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- Harnwegsinfektion
- Schlafstörungen
- atmungsabhängige Beschleunigung der Herzfrequenz
- niedriger Blutdruck
- Blähungen
- Muskelschmerzen
- Unfähigkeit, zu Urinieren
- erhöhte Wassereinlagerung im Gewebe (Ödem)

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- plötzliche Schwellung der Lippen und Augen einhergehend mit Atembeschwerden;
- plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl im Gesicht, den Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite oder Fälle von verwaschener Sprache, die für weniger als 24 Stunden andauern (Mini-Schlaganfall); Krämpfe (epileptische Anfälle) mit zitternden Bewegungen und Muskelanspannung
- Reizleitungsstörung des linken Herzens
- Einschränkung der Blutversorgung
- Verschluss des Dünndarms
- Ausschlag mit Pusteln auf Ihrer Haut
- Probleme mit unkontrolliertem Urinverlust
- Vergrößerung der Brustdrüsen; Brustschmerzen; Ejakulation, bei der das Sperma zurück in die Harnblase fließt (bei Männern)

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** können einschließen:

- Lungenentzündung, die durch Einatmen von Mageninhalt in die Lunge verursacht wird
- geschwollene Zunge
- verlängerte und schmerzhafte Erektion. Der Patient wird angewiesen ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich diese verlängerte und schmerzhafte Erektion nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückbildet.
- Blutgerinnsel in den Venen, besonders in den Beinen (Symptome schließen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines ein), können durch Blutgefäße in die Lunge wandern, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Da es sich bei Paliperidon um ein Abbauprodukt von Risperidon (einem anderen Arzneimittel, das zur Behandlung der Schizophrenie angewendet wird) im menschlichen Körper handelt, können alle Nebenwirkungen die nach der Anwendung von Risperidon auftreten können, auch nach der Anwendung von XEPLION auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST XEPLION AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

XEPLION darf nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.



Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was XEPLION enthält

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronensäure-Monohydrat

Dinatriumhydrogenphosphat

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

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### Wie XEPLION aussieht und Inhalt der Packung

XEPLION ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die Sie in der Praxis Ihres Arztes oder in der Klinik erhalten.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Belgien

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

### België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### България

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

### Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

### Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

### Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

### Danmark

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

### Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

### Norge

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

**Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

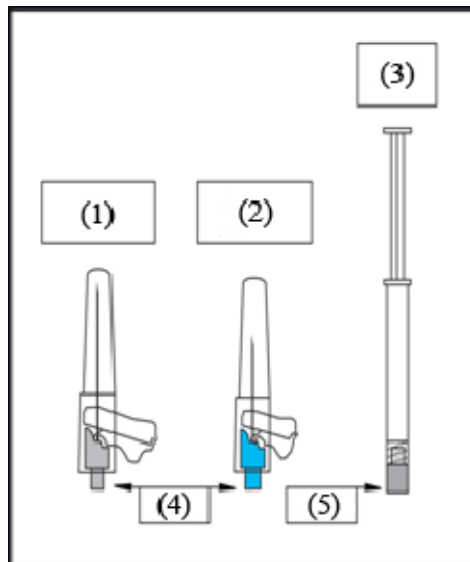
**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

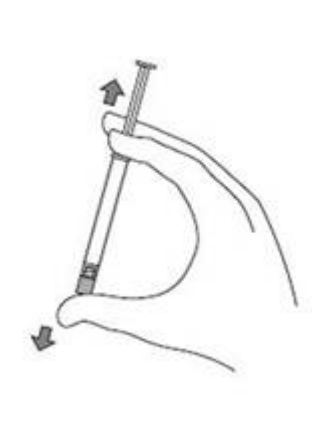
Die Depot-Injektionssuspension ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie muss vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdkörper untersucht werden. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht frei von sichtbaren Fremdkörpern ist.

Die Packung enthält eine Fertigspritze und zwei Sicherheitskanülen (eine 1,5-Zoll-Kanüle 22 G [38,1 mm × 0,72 mm] und eine 1-Zoll-Kanüle 23 G [25,4 mm × 0,64 mm]) zur intramuskulären Injektion.



- (1) 22 G x 1,5'' (graue Farbkodierung)
- (2) 23 G x 1'' (blaue Farbkodierung)
- (3) Fertigspritze
- (4) Farbkodierung
- (5) Spitzenkappe

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

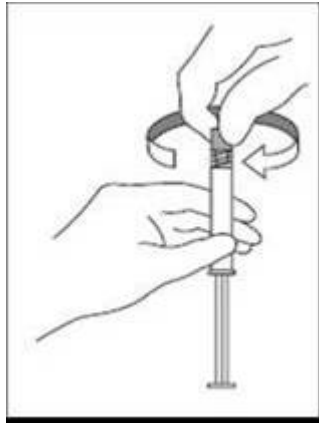


2. Die geeignete Kanüle auswählen.

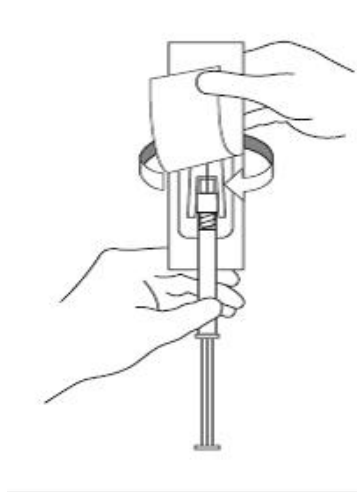
Zur DELTOIDALEN Injektion bei Patienten mit einem Gewicht < 90 kg die 1-Zoll-Kanüle **23 G** (25,4 mm × 0,64 mm, **blaue** Farbkodierung) und bei Patienten ≥ 90 kg die 1,5-Zoll-Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

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

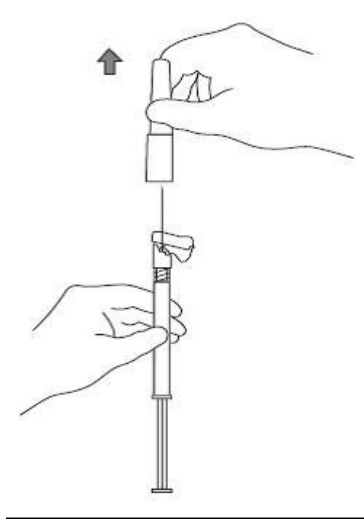
3. Die Spritze aufrecht halten und die Gummi-Spitzenkappe mit einer Drehbewegung entfernen.



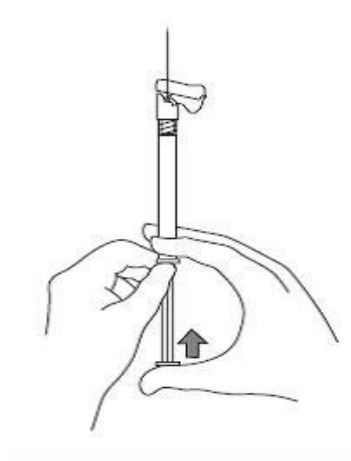
4. Die Blisterpackung mit der Sicherheitskanüle halb öffnen. Mit der Kunststofffolie die Schutzkappe der Kanüle greifen. Befestigen Sie die Sicherheitskanüle am Luer-Verbindungsstück der Spritze mit einer einfachen Drehbewegung im Uhrzeigersinn.



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

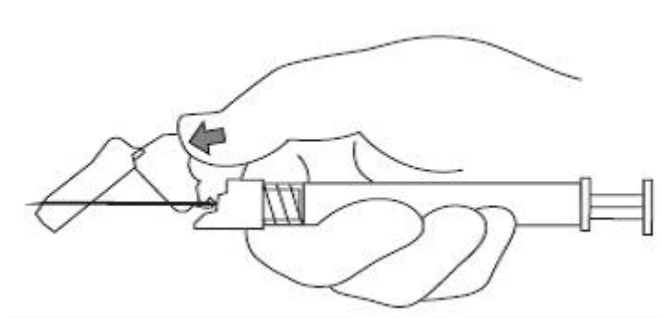


6. Die Spritze mit der befestigten Kanüle aufrecht halten. Entfernen Sie Luft aus der Spritze durch vorsichtiges Heraufdrücken des Spritzenkolbens.

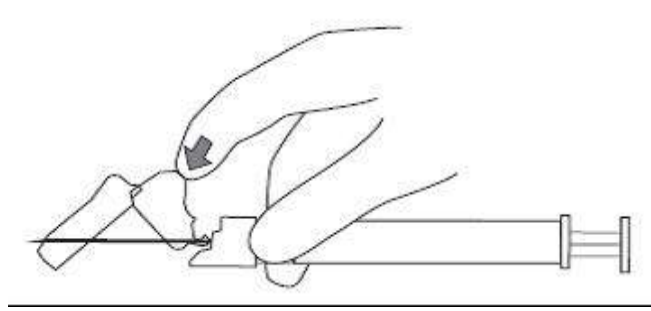


7. Injizieren Sie den gesamten Inhalt intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel des Patienten. **Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.**
8. Nach Abschluss der Injektion das Kanülen-Schutz-System mit dem Daumen oder Finger einer Hand (8a, 8b) oder einer flachen Oberfläche (8c) aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören. Die Spritze mit der Kanüle ordnungsgemäß entsorgen.

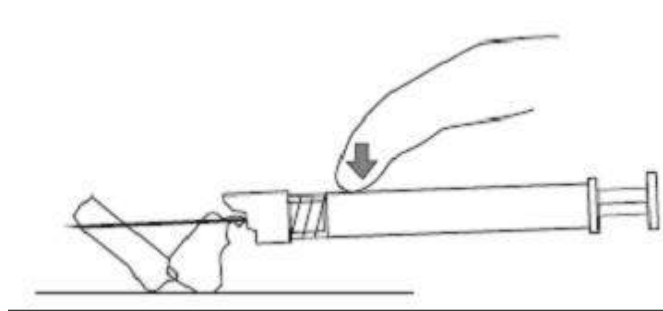
8a



8b



8c



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

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### XEPLION 150 mg Depot-Injektionssuspension

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist XEPLION und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von XEPLION beachten?
3. Wie ist XEPLION anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist XEPLION aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST XEPLION UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

XEPLION wird zur Erhaltungstherapie von Symptomen der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt sind.

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

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

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEPLION BEACHTEN?**

**XEPLION darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Paliperidon oder einen der sonstigen Bestandteile von XEPLION sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von XEPLION ist erforderlich,**

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

XEPLION sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

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

- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) haben
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzkrankheiten zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie an Epilepsie leiden
- wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist
- wenn Ihre Leberfunktion eingeschränkt ist
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körperkerntemperatur oder ein Überhitzen zu kontrollieren
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnsel in Zusammenhang gebracht wurden

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

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

#### **Bei Anwendung von XEPLION mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Da XEPLION seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

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

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

Paliperidonpalmitat kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die die gleiche Wirkung zeigen umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

Wenn Sie zu Krampfanfällen neigen, können diese bei Anwendung von Paliperidonpalmitat vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.



### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sie sollten XEPLION während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von XEPLION**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. WIE IST XEPLION ANZUWENDEN?**

XEPLION wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft in einer Arztpraxis oder Klinik verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie zur Injektion in die Arztpraxis oder Klinik kommen sollen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten. XEPLION wird durch intramuskuläre Injektion in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel verabreicht. Sie erhalten die erste (150 mg) und zweite (100 mg) Injektion von Paliperidonpalmitat in einem Abstand von ca. 1 Woche. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg). Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen monatlichen Injektion, erhöhen oder verringern.

### **Nierenprobleme**

Wenn Sie leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte XEPLION nicht angewendet werden.

### **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter sind und leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen.

### **Leberprobleme**

Wenn Sie schwere Probleme mit der Leber haben, sollte XEPLION mit Vorsicht angewandt werden.

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

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

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

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

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

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

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

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

Gelegentlich kann es zu schweren allergischen Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') kommen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, so begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden Arzneimittel, die derselben Wirkstoffklasse wie XEPLION angehören, mit Nebenwirkungen einschließlich plötzlichem Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, Fällen von undeutlicher Sprache oder verschwommenem Sehen in Verbindung gebracht. Diese Symptome können mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen. Wenn bei Ihnen solche Symptome auch nur kurzfristig auftreten, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von XEPLION ist erforderlich“).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen

##### **Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

Zu den bekanntesten Nebenwirkungen von Paliperidon gehört eine Reihe von Bewegungsstörungen, die als extrapyramidale Störungen bezeichnet werden. Symptome können einschließen: ungewöhnliche Muskelbewegungen, ungewöhnliche Bewegungen von Mund, Zunge oder Kiefer, Kiefersperre, vermehrter Speichelfluss, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, ruckartige Bewegungen durch steife Muskeln, langsames, schlurfendes Gehen, Muskelkrämpfe, Tremor (Zittern), ungewöhnliche Augenbewegungen, unfreiwillige Muskelkontraktionen, anhaltendes Zusammenziehen der Halsmuskulatur mit der Folge einer ungewöhnlichen Kopfposition, langsame Bewegungen oder Unruhe. In manchen Fällen können diese Nebenwirkungen mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, während die Behandlung mit Paliperidon fortgesetzt wird.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Schmerzen an der Injektionsstelle und andere Reaktionen (z. B. Schwellung an der Injektionsstelle). Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt, wenn nach der Injektion Schmerzen auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen zusammen dafür sorgen, dass das Arzneimittel in Zukunft mit so wenigen Beschwerden wie möglich verabreicht wird.
- Infektionen der Nase, des Rachens oder der Brust
- Gewichtszunahme; hohe Blutzuckerwerte; hohe Triglyceridwerte (Fett im Blut)
- Reizbarkeit
- motorische Unruhe
- sich schwindelig fühlen, schläfrig oder unaufmerksam sein
- innere Unruhe
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck

- Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen oder -beschwerden; Durchfall; Verstopfung; Zahnschmerzen
- Hautausschlag
- Rückenschmerzen; Gliederschmerzen
- Schwäche; Erschöpfung (Müdigkeit)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- allergische Reaktionen
- hoher Spiegel des Hormons Prolaktin, festgestellt durch Blutuntersuchung (kann Symptome hervorrufen). Wenn Symptome aufgrund eines hohen Prolaktinspiegels auftreten können sie einschließen:
  - bei Männern: Schwellung der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen
  - bei Frauen: Absonderung von Milch aus den Brüsten, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen
- erhöhtes Insulin im Blut (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert); Appetitverlust oder gesteigerter Appetit; erhöhter Cholesterinspiegel im Blut
- Unruhe; Alpträume
- Ohnmachtsanfälle; Krämpfe; Sprachstörungen; Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile; Benommenheit beim Aufstehen
- verschwommenes Sehen
- Drehgefühl (Schwindel)
- abnormes EKG (Elektrokardiogramm); langsamer Puls; schneller Herzschlag beim Aufstehen; flatteriges oder pochendes Gefühl im Brustkorb (Palpitationen); Verlängerung des QT-Intervalls im Herz
- niedriger Blutdruck beim Aufstehen (mit Paliperidon behandelte Patienten können sich beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- vermehrter Speichelfluss; Mundtrockenheit
- Nesselsucht; Juckreiz
- Steifigkeitsgefühl der Gelenke und/oder Muskeln; Muskelschmerzen
- Entwicklung von Brüsten bei Männern; Erektionsstörungen; sexuelle Funktionsstörungen; Austreten von Milch aus den Brüsten; Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen (Frauen)
- Juckreiz an der Injektionsstelle

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung oder Bewusstseinsverlust, hohes Fieber und ausgeprägte Muskelsteifheit); plötzliche Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall)
- Augenrollen nach hinten; Störungen der Augenbewegung
- durch Arzneimittel hervorgerufener Hautausschlag
- Genickstarre
- Flüssigkeitsabsonderungen aus den Brüsten
- Schmerzen an der Injektionsstelle; Reaktion an der Injektionsstelle; kleine Beule an der Injektionsstelle

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Paliperidon-Tabletten mit verzögerter Freisetzung beobachtet:

**Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

- Infektion der Nase und des Rachens
- Husten; Schmerzen im Rachen und oberen Teil der Luftröhre; verstopfte Nase
- Verdauungsstörung
- Gelenkschmerzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- Harnwegsinfektion
- Schlafstörungen
- atmungsabhängige Beschleunigung der Herzfrequenz
- niedriger Blutdruck
- Blähungen
- Muskelschmerzen
- Unfähigkeit, zu Urinieren
- erhöhte Wassereinlagerung im Gewebe (Ödem)

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- plötzliche Schwellung der Lippen und Augen einhergehend mit Atembeschwerden;
- plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl im Gesicht, den Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite oder Fälle von verwaschener Sprache, die für weniger als 24 Stunden andauern (Mini-Schlaganfall); Krämpfe (epileptische Anfälle) mit zitternden Bewegungen und Muskelanspannung
- Reizleitungsstörung des linken Herzens
- Einschränkung der Blutversorgung
- Verschluss des Dünndarms
- Ausschlag mit Pusteln auf Ihrer Haut
- Probleme mit unkontrolliertem Urinverlust
- Vergrößerung der Brustdrüsen; Brustschmerzen; Ejakulation, bei der das Sperma zurück in die Harnblase fließt (bei Männern)

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** können einschließen:

- Lungenentzündung, die durch Einatmen von Mageninhalt in die Lunge verursacht wird
- geschwollene Zunge
- verlängerte und schmerzhaftere Erektion. Der Patient wird angewiesen ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich diese verlängerte und schmerzhaftere Erektion nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückbildet.
- Blutgerinnsel in den Venen, besonders in den Beinen (Symptome schließen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines ein), können durch Blutgefäße in die Lunge wandern, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Da es sich bei Paliperidon um ein Abbauprodukt von Risperidon (einem anderen Arzneimittel, das zur Behandlung der Schizophrenie angewendet wird) im menschlichen Körper handelt, können alle Nebenwirkungen die nach der Anwendung von Risperidon auftreten können, auch nach der Anwendung von XEPLION auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST XEPLION AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

XEPLION darf nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was XEPLION enthält

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronensäure-Monohydrat

Dinatriumhydrogenphosphat

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

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### Wie XEPLION aussieht und Inhalt der Packung

XEPLION ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die Sie in der Praxis Ihres Arztes oder in der Klinik erhalten.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Belgien

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

### België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### България

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

### Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

### Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

### Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

### Danmark

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

### Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

### Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

### Norge

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

**Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Tāl. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

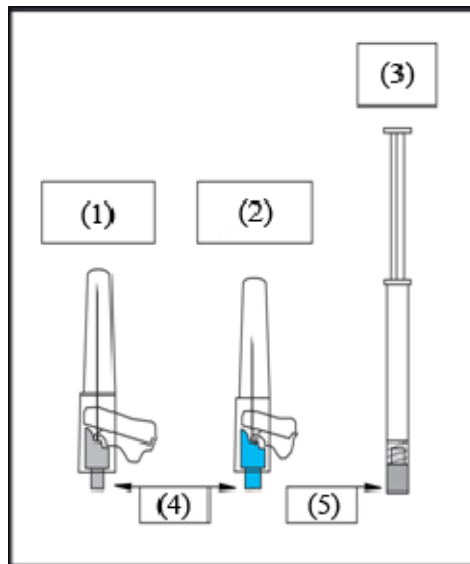
**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

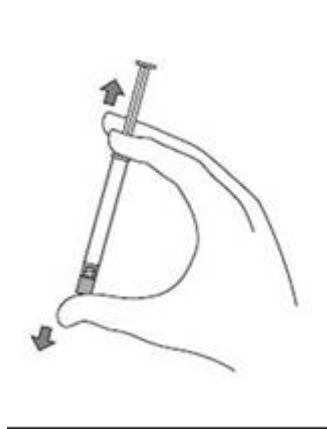
Die Depot-Injektionssuspension ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie muss vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdkörper untersucht werden. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht frei von sichtbaren Fremdkörpern ist.

Die Packung enthält eine Fertigspritze und zwei Sicherheitskanülen (eine 1,5-Zoll-Kanüle 22 G [38,1 mm × 0,72 mm] und eine 1-Zoll-Kanüle 23 G [25,4 mm × 0,64 mm]) zur intramuskulären Injektion.



- (1) 22 G x 1,5" (graue Farbkodierung)
- (2) 23 G x 1" (blaue Farbkodierung)
- (3) Fertigspritze
- (4) Farbkodierung
- (5) Spitzenkappe

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

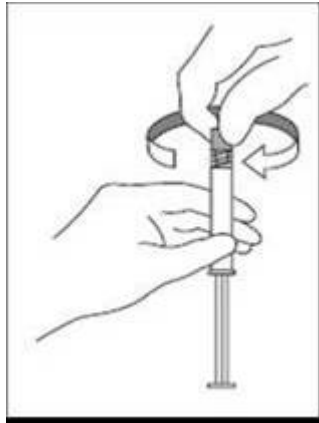


2. Die geeignete Kanüle auswählen.

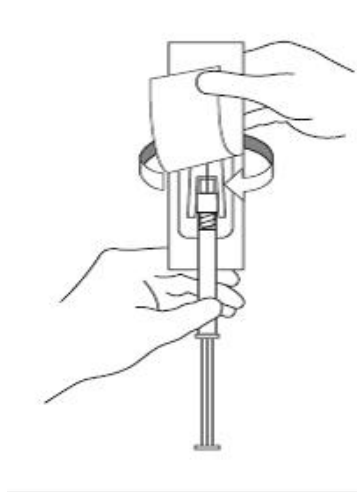
Zur DELTOIDALEN Injektion bei Patienten mit einem Gewicht < 90 kg die 1-Zoll-Kanüle **23 G** (25,4 mm × 0,64 mm, **blaue** Farbkodierung) und bei Patienten ≥ 90 kg die 1,5-Zoll-Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

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

3. Die Spritze aufrecht halten und die Gummi-Spitzenkappe mit einer Drehbewegung entfernen.

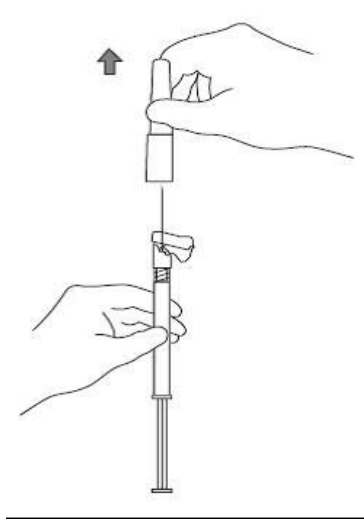


4. Die Blisterpackung mit der Sicherheitskanüle halb öffnen. Mit der Kunststofffolie die Schutzkappe der Kanüle greifen. Befestigen Sie die Sicherheitskanüle am Luer-Verbindungsstück der Spritze mit einer einfachen Drehbewegung im Uhrzeigersinn.

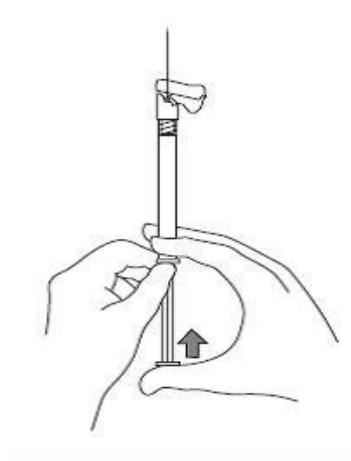


5. Die Schutzkappe gerade von der Kanüle abziehen. Die Schutzkappe dabei nicht drehen, da sich die Kanüle andernfalls von der Spritze lösen kann.



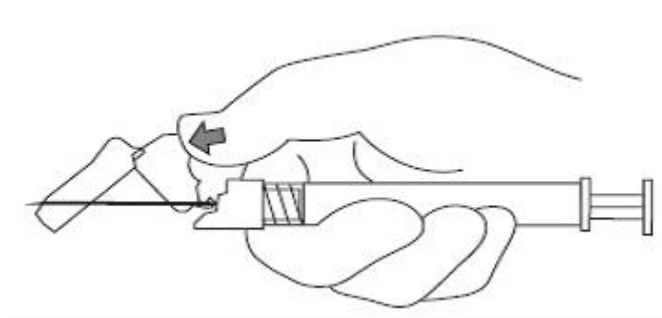


6. Die Spritze mit der befestigten Kanüle aufrecht halten. Entfernen Sie Luft aus der Spritze durch vorsichtiges Heraufdrücken des Spritzenkolbens.

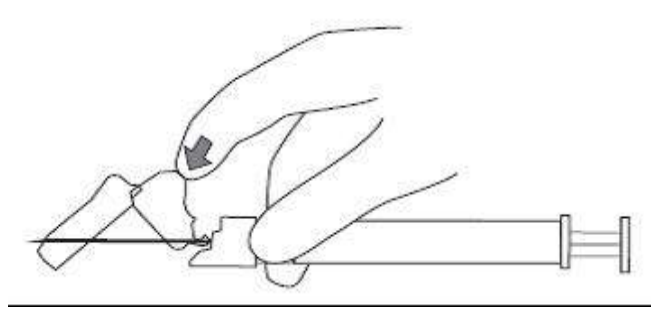


7. Injizieren Sie den gesamten Inhalt intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel des Patienten. **Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.**
8. Nach Abschluss der Injektion das Kanülen-Schutz-System mit dem Daumen oder Finger einer Hand (8a, 8b) oder einer flachen Oberfläche (8c) aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören. Die Spritze mit der Kanüle ordnungsgemäß entsorgen.

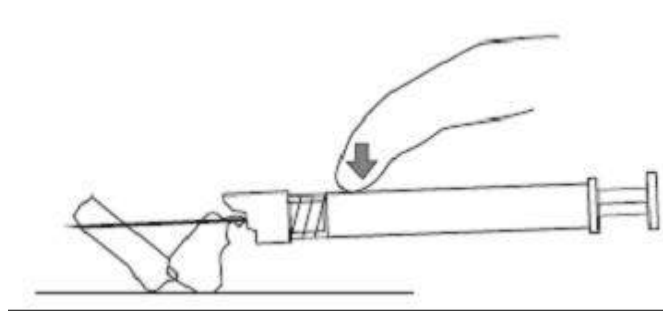
8a



8b



8c



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

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

### XEPLION 150 mg und XEPLION 100 mg Depot-Injektionssuspension

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist XEPLION und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von XEPLION beachten?
3. Wie ist XEPLION anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist XEPLION aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST XEPLION UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

XEPLION wird zur Erhaltungstherapie von Symptomen der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt sind.

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

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

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEPLION BEACHTEN?**

**XEPLION darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Paliperidon oder einen der sonstigen Bestandteile von XEPLION sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von XEPLION ist erforderlich,**

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

XEPLION sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Alle Arzneimittel haben Nebenwirkungen, und einige Nebenwirkungen von XEPLION können die Beschwerden anderer Krankheiten verstärken. Daher sollten Sie mit Ihrem Arzt über die folgenden Krankheiten sprechen, die sich während der Behandlung mit XEPLION verschlechtern können.

- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) haben
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzkrankheiten zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie an Epilepsie leiden
- wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist
- wenn Ihre Leberfunktion eingeschränkt ist
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körpertemperatur oder ein Überhitzen zu kontrollieren
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnsel in Zusammenhang gebracht wurden

Wenn Sie einen dieser Zustände aufweisen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt/ Ihrer Ärztin, da er/sie Ihre Dosierung vielleicht anpassen oder Sie eine Zeit lang beobachten möchte.

Da XEPLION das Auftreten von Erbrechen reduzieren kann, besteht die Möglichkeit, dass die normale Reaktion des Körpers auf die Verdauung giftiger Substanzen oder andere medizinische Zustände verdeckt wird.

#### **Bei Anwendung von XEPLION mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Da XEPLION seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

Da XEPLION den Blutdruck senken kann, ist bei einer Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln Vorsicht geboten.

XEPLION kann die Wirkung von Arzneimitteln gegen die Parkinson-Krankheit und das Restless-Legs-Syndrom (z. B. Levodopa) vermindern.

Paliperidonpalmitat kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die die gleiche Wirkung zeigen umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

Wenn Sie zu Krampfanfällen neigen, können diese bei Anwendung von Paliperidonpalmitat vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere Antipsychotika. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie zur Behandlung derartiger Erkrankungen anwenden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Sie sollten XEPLION während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart.

XEPLION kann mit der Muttermilch an den Säugling abgegeben werden und dem Säugling schaden. Daher sollten Sie nicht stillen, solange Sie XEPLION anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Schwindel, extreme Müdigkeit und Sehstörungen können während der Behandlung mit XEPLION auftreten (siehe Abschnitt 4). Dies sollte bedacht werden, wenn volle Aufmerksamkeit erforderlich ist, z.B. beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von XEPLION**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. WIE IST XEPLION ANZUWENDEN?**

XEPLION wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft in einer Arztpraxis oder Klinik verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie zur Injektion in die Arztpraxis oder Klinik kommen sollen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten. XEPLION wird durch intramuskuläre Injektion in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel verabreicht. Sie erhalten die erste (150 mg) und zweite (100 mg) Injektion von Paliperidonpalmitat in einem Abstand von ca. 1 Woche. Anschließend erhalten Sie einmal monatlich eine Injektion (zwischen 25 mg und 150 mg). Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen monatlichen Injektion, erhöhen oder verringern.

### **Nierenprobleme**

Wenn Sie leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte XEPLION nicht angewendet werden.

### **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter sind und leichte Probleme mit den Nieren haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verabreichen.

### **Leberprobleme**

Wenn Sie schwere Probleme mit der Leber haben, sollte XEPLION mit Vorsicht angewandt werden.

### **Wenn Sie mehr XEPLION erhalten haben als Sie benötigen**

Da dieses Arzneimittel unter medizinischer Aufsicht verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine zu hohe Dosis erhalten.

Bei Patienten, die zu viel Paliperidon erhalten haben, können folgende Beschwerden auftreten: Benommenheit oder Sedierung, schneller Herzschlag, niedriger Blutdruck, abnormes EKG oder langsame oder ungewöhnliche Bewegungen von Gesicht, Körper, Armen oder Beinen.

### **Wenn Sie die Anwendung von XEPLION abbrechen**

Wenn Sie keine Injektionen mehr erhalten, endet die Wirkung des Arzneimittels. In diesem Fall können die Symptome zurückkehren. Setzen Sie dieses Arzneimittel daher nur ab, wenn Sie von Ihrem Arzt dazu aufgefordert werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann XEPLION Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Gelegentlich kann es zu schweren allergischen Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') kommen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, so begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden Arzneimittel, die derselben Wirkstoffklasse wie XEPLION angehören, mit Nebenwirkungen einschließlich plötzlichem Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, Fällen von undeutlicher Sprache oder verschwommenem Sehen in Verbindung gebracht. Diese Symptome können mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen. Wenn bei Ihnen solche Symptome auch nur kurzfristig auftreten, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von XEPLION ist erforderlich“).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen

##### **Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

Zu den bekanntesten Nebenwirkungen von Paliperidon gehört eine Reihe von Bewegungsstörungen, die als extrapyramidale Störungen bezeichnet werden. Symptome können einschließen: ungewöhnliche Muskelbewegungen, ungewöhnliche Bewegungen von Mund, Zunge oder Kiefer, Kiefersperre, vermehrter Speichelfluss, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, ruckartige Bewegungen durch steife Muskeln, langsames, schlurfendes Gehen, Muskelkrämpfe, Tremor (Zittern), ungewöhnliche Augenbewegungen, unfreiwillige Muskelkontraktionen, anhaltendes Zusammenziehen der Halsmuskulatur mit der Folge einer ungewöhnlichen Kopfposition, langsame Bewegungen oder Unruhe. In manchen Fällen können diese Nebenwirkungen mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, während die Behandlung mit Paliperidon fortgesetzt wird.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Schmerzen an der Injektionsstelle und andere Reaktionen (z. B. Schwellung an der Injektionsstelle). Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt, wenn nach der Injektion Schmerzen auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen zusammen dafür sorgen, dass das Arzneimittel in Zukunft mit so wenigen Beschwerden wie möglich verabreicht wird.
- Infektionen der Nase, des Rachens oder der Brust
- Gewichtszunahme; hohe Blutzuckerwerte; hohe Triglyceridwerte (Fett im Blut)
- Reizbarkeit
- motorische Unruhe
- sich schwindelig fühlen, schläfrig oder unaufmerksam sein
- innere Unruhe
- schneller Herzschlag

- hoher Blutdruck
- Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen oder -beschwerden; Durchfall; Verstopfung; Zahnschmerzen
- Hautausschlag
- Rückenschmerzen; Gliederschmerzen
- Schwäche; Erschöpfung (Müdigkeit)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- allergische Reaktionen
- hoher Spiegel des Hormons Prolaktin, festgestellt durch Blutuntersuchung (kann Symptome hervorrufen). Wenn Symptome aufgrund eines hohen Prolaktinspiegels auftreten können sie einschließen:
  - bei Männern: Schwellung der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen
  - bei Frauen: Absonderung von Milch aus den Brüsten, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen
- erhöhtes Insulin im Blut (ein Hormon, das den Blutzuckerspiegel kontrolliert); Appetitverlust oder gesteigerter Appetit; erhöhter Cholesterinspiegel im Blut
- Unruhe; Alpträume
- Ohnmachtsanfälle; Krämpfe; Sprachstörungen; Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile; Benommenheit beim Aufstehen
- verschwommenes Sehen
- Drehgefühl (Schwindel)
- abnormes EKG (Elektrokardiogramm); langsamer Puls; schneller Herzschlag beim Aufstehen; flatteriges oder pochendes Gefühl im Brustkorb (Palpitationen); Verlängerung des QT-Intervalls im Herz
- niedriger Blutdruck beim Aufstehen (mit Paliperidon behandelte Patienten können sich beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- vermehrter Speichelfluss; Mundtrockenheit
- Nesselsucht; Juckreiz
- Steifigkeitsgefühl der Gelenke und/oder Muskeln; Muskelschmerzen
- Entwicklung von Brüsten bei Männern; Erektionsstörungen; sexuelle Funktionsstörungen; Austreten von Milch aus den Brüsten; Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen (Frauen)
- Juckreiz an der Injektionsstelle

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung oder Bewusstseinsverlust, hohes Fieber und ausgeprägte Muskelsteifheit); plötzliche Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall)
- Augenrollen nach hinten; Störungen der Augenbewegung
- durch Arzneimittel hervorgerufener Hautausschlag
- Genickstarre
- Flüssigkeitsabsonderungen aus den Brüsten
- Schmerzen an der Injektionsstelle; Reaktion an der Injektionsstelle; kleine Beule an der Injektionsstelle

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Paliperidon-Tabletten mit verzögerter Freisetzung beobachtet:

**Häufige Nebenwirkungen** können einschließen:

- Infektion der Nase und des Rachens
- Husten; Schmerzen im Rachen und oberen Teil der Luftröhre; verstopfte Nase
- Verdauungsstörung

- Gelenkschmerzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen** können einschließen:

- Harnwegsinfektion
- Schlafstörungen
- atmungsabhängige Beschleunigung der Herzfrequenz
- niedriger Blutdruck
- Blähungen
- Muskelschmerzen
- Unfähigkeit, zu Urinieren
- erhöhte Wassereinlagerung im Gewebe (Ödem)

**Seltene Nebenwirkungen** können einschließen:

- plötzliche Schwellung der Lippen und Augen einhergehend mit Atembeschwerden;
- plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl im Gesicht, den Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite oder Fälle von verwaschener Sprache, die für weniger als 24 Stunden andauern (Mini-Schlaganfall); Krämpfe (epileptische Anfälle) mit zitternden Bewegungen und Muskelanspannung
- Reizleitungsstörung des linken Herzens
- Einschränkung der Blutversorgung
- Verschluss des Dünndarms
- Ausschlag mit Pusteln auf Ihrer Haut
- Probleme mit unkontrolliertem Urinverlust
- Vergrößerung der Brustdrüsen; Brustschmerzen; Ejakulation, bei der das Sperma zurück in die Harnblase fließt (bei Männern)

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** können einschließen:

- Lungenentzündung, die durch Einatmen von Mageninhalt in die Lunge verursacht wird
- geschwollene Zunge
- verlängerte und schmerzhaftere Erektion. Der Patient wird angewiesen ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich diese verlängerte und schmerzhaftere Erektion nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückbildet.
- Blutgerinnsel in den Venen, besonders in den Beinen (Symptome schließen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines ein), können durch Blutgefäße in die Lunge wandern, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Da es sich bei Paliperidon um ein Abbauprodukt von Risperidon (einem anderen Arzneimittel, das zur Behandlung der Schizophrenie angewendet wird) im menschlichen Körper handelt, können alle Nebenwirkungen die nach der Anwendung von Risperidon auftreten können, auch nach der Anwendung von XEPLION auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. WIE IST XEPLION AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

XEPLION darf nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.



Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was XEPLION enthält

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon.

Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronensäure-Monohydrat

Dinatriumhydrogenphosphat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### Wie XEPLION aussieht und Inhalt der Packung

XEPLION ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die Sie in der Praxis Ihres Arztes oder in der Klinik erhalten.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

Die Packung zur Aufnahme der Behandlung enthält zwei Anfangsdosen: eine Packung mit der ersten Anfangsdosis von 150 mg und eine Packung mit der zweiten Anfangsdosis von 100 mg.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Janssen-Cilag International NV,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### България

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400

#### Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. :+36 23 513-800

#### Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

#### Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

#### Danmark

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

#### Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

**Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

**Eesti**

JANSSEN-CILAG  
Tel.: + 372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 567

**Ísland**

JANSSEN-CILAG  
C/o Vistor hf  
Sími:+354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02/2510.1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z.o.o. filiāle  
Latvijā  
Talr. +371 6789 3561

**Lietuva**

Johnson & Johnson UAB  
Tel.: +370 5 278 68 88

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 -237 6000

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,  
LDA  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: + 386 1401 18 30

**Slovenská republika**

JOHNSON & JOHNSON S.R.O.  
Tel: +421 233 552 600

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1494 567 567

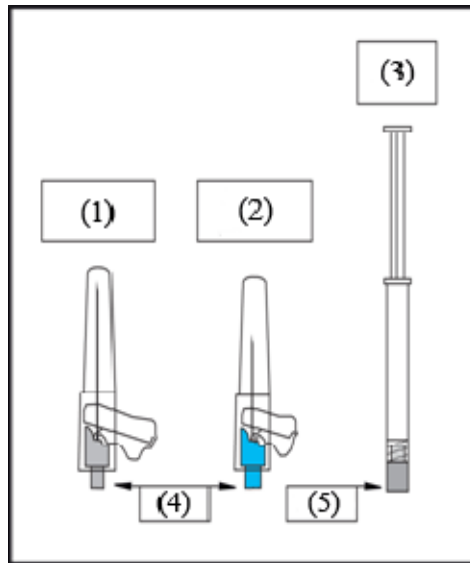
**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

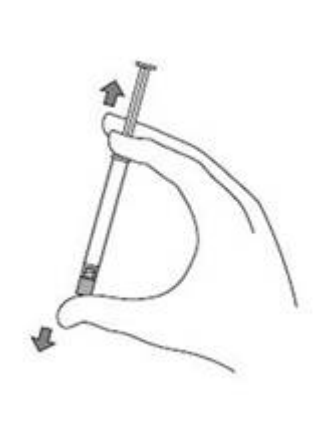
Die Depot-Injektionssuspension ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie muss vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdkörper untersucht werden. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht frei von sichtbaren Fremdkörpern ist.

Die Packung enthält eine Fertigspritze und zwei Sicherheitskanülen (eine 1,5-Zoll-Kanüle 22 G [38,1 mm × 0,72 mm] und eine 1-Zoll-Kanüle 23 G [25,4 mm × 0,64 mm]) zur intramuskulären Injektion. XEPLION ist auch als Packung zur Aufnahme der Behandlung mit einer zweiten Fertigspritze und zwei zusätzlichen Sicherheitskanülen verfügbar.



- (1) 22 G x 1,5" (graue Farbkodierung)
- (2) 23 G x 1" (blaue Farbkodierung)
- (3) Fertigspritze
- (4) Farbkodierung
- (5) Spitzenkappe

1. Die Spritze mindestens 10 Sekunden lang kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.

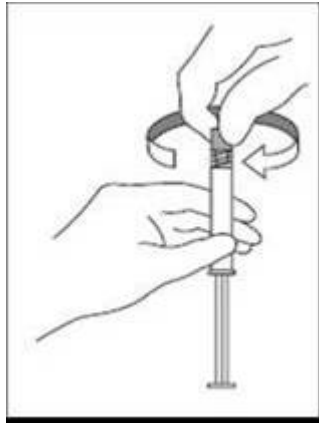


2. Die geeignete Kanüle auswählen.

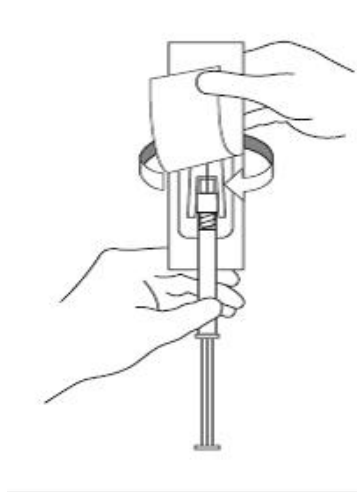
Zur DELTOIDALEN Injektion bei Patienten mit einem Gewicht < 90 kg die 1-Zoll-Kanüle **23 G** (25,4 mm × 0,64 mm, **blaue** Farbkodierung) und bei Patienten ≥ 90 kg die 1,5-Zoll-Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

Zur GLUTEALEN Injektion die 1,5-Zoll- Kanüle **22 G** (38,1 mm × 0,72 mm, **graue** Farbkodierung) verwenden.

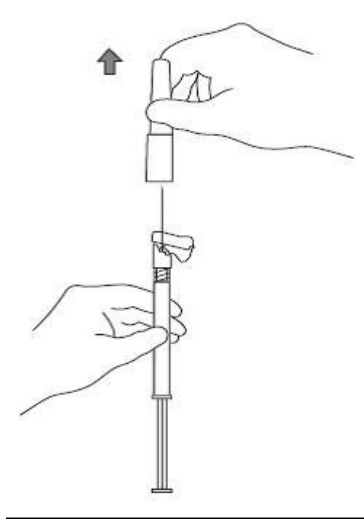
3. Die Spritze aufrecht halten und die Gummi-Spitzenkappe mit einer Drehbewegung entfernen.



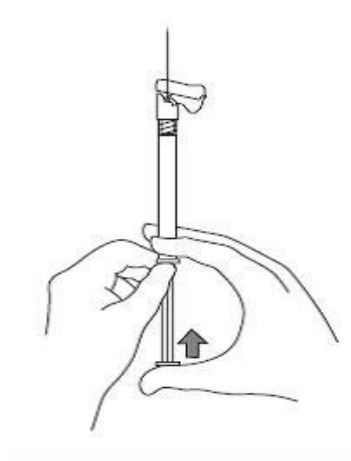
4. Die Blisterpackung mit der Sicherheitskanüle halb öffnen. Mit der Kunststofffolie die Schutzkappe der Kanüle greifen. Befestigen Sie die Sicherheitskanüle am Luer-Verbindungsstück der Spritze mit einer einfachen Drehbewegung im Uhrzeigersinn.



5. Die Schutzkappe gerade von der Kanüle abziehen. Die Schutzkappe dabei nicht drehen, da sich die Kanüle andernfalls von der Spritze lösen kann.

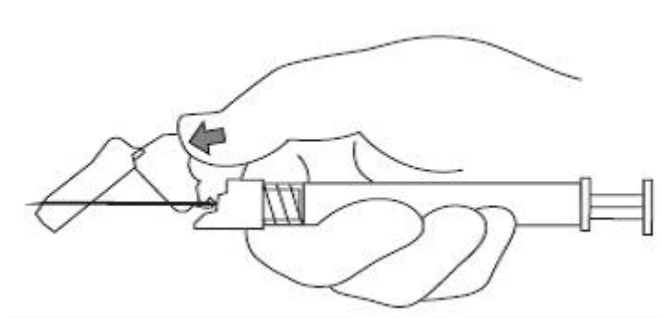


6. Die Spritze mit der befestigten Kanüle aufrecht halten. Entfernen Sie Luft aus der Spritze durch vorsichtiges Heraufdrücken des Spritzenkolbens.

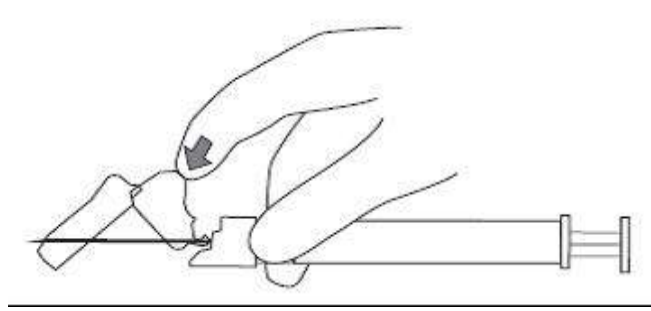


7. Injizieren Sie den gesamten Inhalt intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel des Patienten. **Nicht intravaskulär oder subkutan verabreichen.**
8. Nach Abschluss der Injektion das Kanülen-Schutz-System mit dem Daumen oder Finger einer Hand (8a, 8b) oder einer flachen Oberfläche (8c) aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören. Die Spritze mit der Kanüle ordnungsgemäß entsorgen.

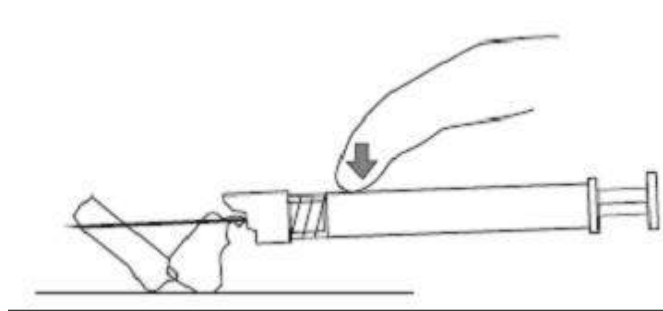
8a



8b



8c



Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.