SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

25 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

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

50 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

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

75 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

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

100 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

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

150 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.
De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gemiste doses

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

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

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

Gemiste tweede startdosis (4-7 weken na eerste injectie)
Als er 4 tot 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, wordt de toediening met twee injecties van 100 mg als volgt hervat:
1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier
2. een week daarna een volgende injectie in de deltaspier
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

Gemiste tweede startdosis (> 7 weken na eerste injectie)
Als er meer dan 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Xeplion.

Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (1 maand tot 6 weken)
Na de start bestaat de aanbevolen cyclus voor Xeplion uit maandelijkse injecties. Als er minder dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie, dan moet de dosis waarop de patiënt gestabiliseerd was zo snel mogelijk worden toegediend, gevolgd door maandelijkse injecties.

Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 weken tot 6 maanden)
Als er meer dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie Xeplion, wordt het volgende geadviseerd:

Voor patiënten die gestabiliseerd zijn op doses van 25 tot 100 mg
1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier met dezelfde dosis als waarop de patiënt reeds gestabiliseerd was

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

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

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

Speciale populaties

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

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

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

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

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

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

Wijze van toediening

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

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

QT-interval

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

Maligne neurolepticasyndroom

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

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

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

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

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

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

Overgevoeligheidsreacties

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

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

Hyperglykemie en diabetes mellitus

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

Gewichtstoename

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

Gebruik bij patiënten met prolactineafhankelijke tumoren

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

Orthostatische hypotensie

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

Epileptische aanvallen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Ouderen met dementie

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

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

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

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

Ziekte van Parkinson en Lewy body-dementie

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

Priapisme

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

Regulering van de lichaamstemperatuur

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

Veneuze trombo-embolie

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

Anti-emetisch effect

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

Toediening

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

Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Mogelijke effecten van Xeplion op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

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

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

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Xeplion

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

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

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

Gelijktijdig gebruik van Xeplion met risperidon of met oraal paliperidon

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

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

Gelijktijdig gebruik van Xeplion met psychostimulantia

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met bijwerkingen

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

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

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

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

[b] Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

[c] Zie ‘Extrapiramidale symptomen’ hieronder.

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

[e] **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem. **Menstruatiestoornis omvat:** verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

Klasse-effecten

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT2- en dopaminerge D2-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H1-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.
Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D2-antagonist is, wat voor zover bekend de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante, centrale serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

Klinische werkzaamheid

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

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

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

Totaalscores ' Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)' voor schizofrenie - Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF voor de studies R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 en R092670-PSY-3007: Primary Efficacy Analysis Set					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155	--	n = 161	n = 160
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Gemiddelde verandering (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-waarde (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132	--	n = 93	n = 94	n = 30

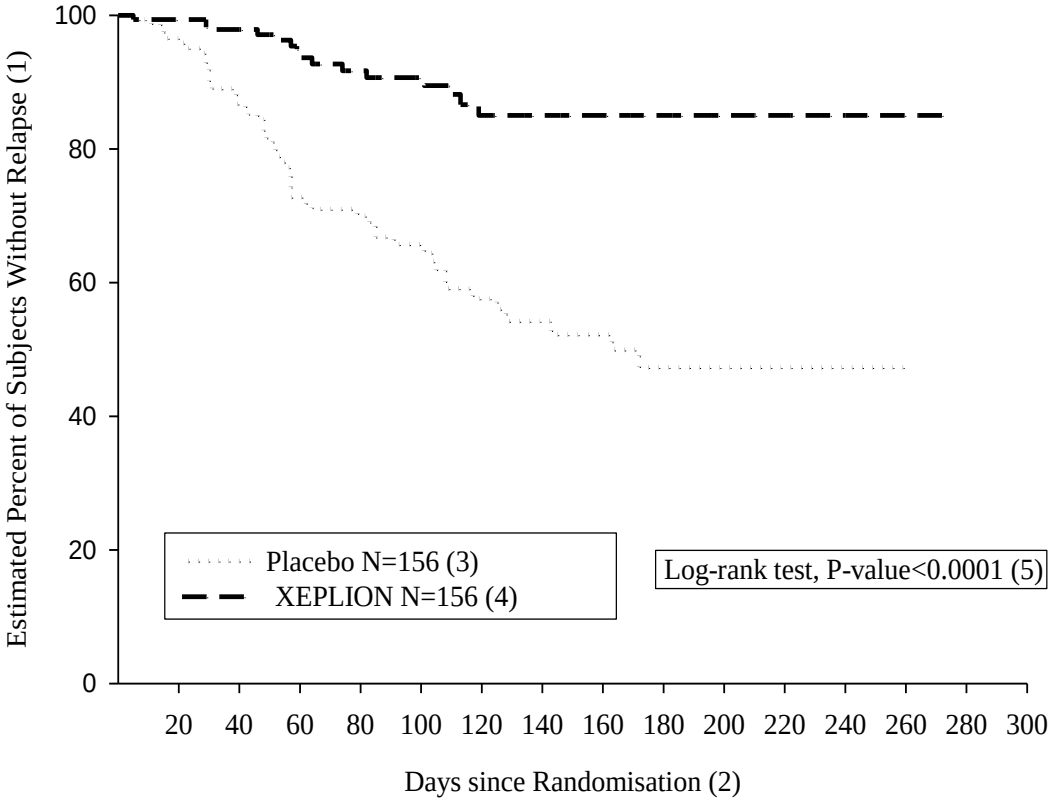
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Gemiddelde verandering (SD)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-waarde (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	--
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Gemiddelde verandering (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-waarde (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66	--	n = 63	n = 68	--
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Gemiddelde verandering (SD)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
P-waarde (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

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

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

Behoud van symptoombeheersing en uitstel van recidive van schizofrenie

De werkzaamheid van Xeplion in het behoud van de symptoomcontrole en het uitstellen van een recidief van schizofrenie werd vastgesteld in een langetermijn dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met flexibele dosis met 849 niet-oudere volwassen patiënten die aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie voldeden. Deze studie omvatte een 33 weken durende open-label acute behandel- en stabilisatiefase, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase voor observatie van een recidief en een 52 weken durende open-label verlengingsperiode. In deze studie werden doses Xeplion van 25, 50, 75 en 100 mg maandelijks toegediend; de 75 mg-dosis was alleen in de 52-weken open-label verlenging toegestaan. De patiënten ontvingen aanvankelijk flexibele doses (25-100 mg) Xeplion gedurende een 9 weken durende overgangsperiode, gevolgd door een 24 weken durende onderhoudsperiode, waarbij de patiënten een PANSS-score van ≤ 75 moesten hebben. Dosisaanpassingen waren alleen toegestaan in de eerste 12 weken van de onderhoudsperiode. In totaal werden 410 gestabiliseerde patiënten gerandomiseerd tot ofwel Xeplion (mediane duur 171 dagen [bereik 1 dag tot 407 dagen]) ofwel placebo (mediane duur 105 dagen [bereik 8 dagen tot 441 dagen]) tot zij een recidief van schizofreniesymptomen ondervonden in de dubbelblinde fase van variabele lengte. De studie werd vroegtijdig gestopt vanwege gebleken werkzaamheid, aangezien er een significant langere tijd tot recidief ($p < 0,0001$, afbeelding 1) werd gezien bij patiënten die werden behandeld met Xeplion, vergeleken met placebo (hazard ratio = 4,32; 95% BI: 2,4-7,7).



Afbeelding 1: Kaplan-Meier plot van tijd tot recidief – Interimanalyse (Intent-to-Treat interim analyseset)
(1) Geschat percentage van patiënten zonder recidief
(2) Dagen sinds randomisering
(3) Placebo N=156
(4) Xeplion N=156
(5) Log-rank test, P-waarde < 0,0001

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

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

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

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

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

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

Biotransformatie en eliminatie

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

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

Langwerkende paliperidonpalmitaatinjectie versus oraal paliperidon met verlengde afgifte

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Ouderen

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

Body Mass Index (BMI)/lichaamsgewicht

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

Ras

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

Geslacht

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

Rookgedrag

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

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

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

Verpakkingsgroottes:
1 verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 16 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25/05/2023

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 156 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 100 mg paliperidon, in 1 ml.
Elke voorgevulde spuit bevat 234 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 150 mg paliperidon, in 1,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.
De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

Gemiste doses

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

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

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

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

Gemiste tweede startdosis (4-7 weken na eerste injectie)
Als er 4 tot 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, wordt de toediening met twee injecties van 100 mg als volgt hervat:
1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier
2. een week daarna een volgende injectie in de deltaspier
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

Gemiste tweede startdosis (> 7 weken na eerste injectie)
Als er meer dan 7 weken zijn verstreken sinds de eerste injectie Xeplion, moet de toediening worden gestart zoals hierboven beschreven voor de eerste instelling van de behandeling met Xeplion.

Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (1 maand tot 6 weken)
Na de start bestaat de aanbevolen cyclus voor Xeplion uit maandelijkse injecties. Als er minder dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie, dan moet de dosis waarop de patiënt gestabiliseerd was zo snel mogelijk worden toegediend, gevolgd door maandelijkse injecties.

Gemiste maandelijkse onderhoudsdosis (> 6 weken tot 6 maanden)
Als er meer dan 6 weken zijn verstreken sinds de laatste injectie Xeplion, wordt het volgende geadviseerd:

Voor patiënten die gestabiliseerd zijn op doses van 25 tot 100 mg
1. zo snel mogelijk een injectie in de deltaspier met dezelfde dosis als waarop de patiënt reeds gestabiliseerd was
2. een week later (dag 8) een volgende injectie in de deltaspier (dezelfde dosis)
3. hervatting van de normale, maandelijkse cyclus van injecties in de delta- of bilspier van 25 mg tot 150 mg, afhankelijk van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele patiënt.

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

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

<u>Speciale populaties</u>

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

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

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

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

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

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

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

Wijze van toediening

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

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

QT-interval

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

Maligne neurolepticasyndroom

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

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

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

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

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

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

Overgevoeligheidsreacties

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

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

Hyperglykemie en diabetes mellitus

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

Gewichtstoename

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

Gebruik bij patiënten met prolactineafhankelijke tumoren

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

Orthostatische hypotensie

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

Epileptische aanvallen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Ouderen met dementie

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

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

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

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

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

Ziekte van Parkinson en Lewy body-dementie

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

Priapisme

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

Regulering van de lichaamstemperatuur

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

Veneuze trombo-embolie

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

Anti-emetisch effect

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

Toediening

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

Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom

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

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Mogelijke effecten van Xeplion op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

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

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

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Xeplion

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

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

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

Gelijktijdig gebruik van Xeplion met risperidon of met oraal paliperidon

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

Gelijktijdig gebruik van Xeplion met psychostimulantia

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met bijwerkingen

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

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

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

en puerperium					syndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		amenorroe	erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis[e], gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten	priapisme, gevoelige borsten, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		pyrexie, asthenie, vermoeidheid, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, oedeem[e], lichaams-temperatuur verhoogd, gangafwijking, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise, induratie	hypothermie, koude rillingen, dorst, geneesmiddel-onttrekkings-syndroom, injectieplaatsabces, injectieplaats-cellulitis, injectieplaatscyste, injectieplaats-hematoom	lichaamstemperatuur verlaagd, injectieplaatsnecrose, injectieplaatsulcus
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			vallen		

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

[b] Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

[c] Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.

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

[e] **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem. **Menstruatiestoornis omvat:** verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

Klasse-effecten

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT2- en dopaminerge D2-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H1-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.
Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D2-antagonist is, wat voor zover bekend de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante, centrale serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

Klinische werkzaamheid

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

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

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

Totaalscores ‘ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)’ voor schizofrenie - Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF voor de studies R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 en R092670-PSY-3007: Primary Efficacy Analysis Set

	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155	--	n = 161	n = 160
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Gemiddelde verandering (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-waarde (vs. placebo)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132	--	n = 93	n = 94	n = 30
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Gemiddelde verandering (SD)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-waarde (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	--
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Gemiddelde verandering (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-waarde (vs. placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66	--	n = 63	n = 68	--
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Gemiddelde verandering (SD)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	
P-waarde (vs. placebo)	--		0,001	< 0,0001	

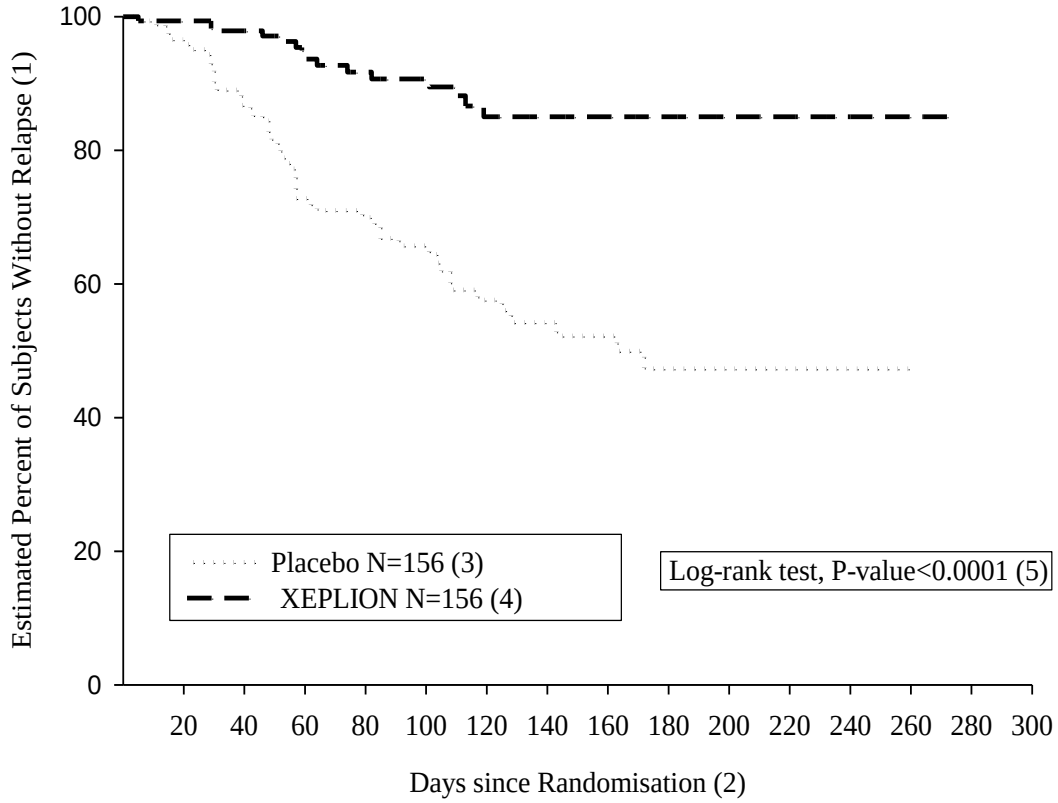
* In studie R092670-PSY-3007 werd aan alle patiënten in de Xeplion-behandelgroepen op dag 1 een startdosis van 150 mg toegediend, gevolgd door de toegewezen dosis.

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

Behoud van symptoombeheersing en uitstel van recidive van schizofrenie

De werkzaamheid van Xeplion in het behoud van de symptoomcontrole en het uitstellen van een recidief van schizofrenie werd vastgesteld in een langetermijn dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met flexibele dosis met 849 niet-oudere volwassen patiënten die aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie voldeden. Deze studie omvatte een 33 weken durende open-label acute behandel- en stabilisatiefase, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase voor observatie van een recidief en een 52 weken durende open-label verlengingsperiode. In deze studie werden doses Xeplion van 25, 50, 75 en 100 mg maandelijks toegediend; de 75 mg-dosis was alleen in de 52-weken

open-label verlenging toegestaan. De patiënten ontvingen aanvankelijk flexibele doses (25-100 mg) Xeplion gedurende een 9 weken durende overgangsperiode, gevolgd door een 24 weken durende onderhoudsperiode, waarbij de patiënten een PANSS-score van ≤ 75 moesten hebben. Dosisaanpassingen waren alleen toegestaan in de eerste 12 weken van de onderhoudsperiode. In totaal werden 410 gestabiliseerde patiënten gerandomiseerd tot ofwel Xeplion (mediane duur 171 dagen [bereik 1 dag tot 407 dagen]) ofwel placebo (mediane duur 105 dagen [bereik 8 dagen tot 441 dagen]) tot zij een recidief van schizofreniesymptomen ondervonden in de dubbelblinde fase van variabele lengte. De studie werd vroegtijdig gestopt vanwege gebleken werkzaamheid, aangezien er een significant langere tijd tot recidief ($p < 0,0001$, afbeelding 1) werd gezien bij patiënten die werden behandeld met Xeplion, vergeleken met placebo (hazard ratio = 4,32; 95% BI: 2,4-7,7).



Afbeelding 1: Kaplan-Meier plot van tijd tot recidief – Interimanalyse (Intent-to-Treat interim analyseset)
(1) Geschat percentage van patiënten zonder recidief
(2) Dagen sinds randomisering
(3) Placebo N=156
(4) Xeplion N=156
(5) Log-rank test, P-waarde < 0,0001

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

Na intramusculaire injectie van eenmalige doses (25-150 mg) in de deltaspier werd gemiddeld een 28% hogere C_{max} gezien, vergeleken met injectie in de bilspier. De twee eerste intramusculaire injecties van 150 mg op dag 1 en 100 mg op dag 8 in de deltaspier helpen de therapeutische concentraties snel te bereiken. Het afgifteprofiel en doseringsschema van Xeplion resulteren in langdurige therapeutische concentraties. De totale blootstelling van paliperidon na toediening van Xeplion was dosisproportioneel over een dosisbereik van 25-150 mg en minder dan dosisproportioneel voor C_{max} bij doses van meer dan 50 mg. De gemiddelde steady-state piek-dalratio voor een Xeplion-dosis van 100 mg bedroeg 1,8 na toediening in de bilspier en 2,2 na toediening in de deltaspier. De mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening van Xeplion over het dosisbereik van 25-150 mg varieerde van 25 tot 49 dagen.

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

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

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

Biotransformatie en eliminatie

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

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

Langwerkende paliperidonpalmitaatinjectie versus oraal paliperidon met verlengde afgifte

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Ouderen

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

Body Mass Index (BMI)/lichaamsgewicht

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

Ras

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

Geslacht

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

Rookgedrag

Op basis van *in vitro*-studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon is niet onderzocht bij Xeplion. Een populatiefarmacokinetische analyse op basis van gegevens met orale paliperidontabletten met

verlengde afgifte toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Verpakkingsgroottes:
1 verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/11/672/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 16 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25/05/2023

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