

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palmeux 25 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku
Palmeux 50 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku
Palmeux 75 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku
Palmeux 100 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku
Palmeux 150 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 25 mg:aa paliperidonia.

50 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 50 mg:aa paliperidonia.

75 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 75 mg:aa paliperidonia.

100 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

150 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 150 mg:aa paliperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku.

Suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista. Suspension pH on neutraali (noin 7,0).

Osmolaalisuus 220-320 mOsm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Palmeux on tarkoitettu skitsofrenian pitkäaikaishoitoon aikuispotilailla, kun potilaan tila on saatu vakautetuksi paliperidonilla tai risperidonilla.

Palmeux-hoito voidaan aloittaa tietyissä tapauksissa aikuisille skitsofreniapotilaille, ilman ennen hoitoa tapahtuvaa potilaan tilan vakauttamista suun kautta annettavalla lääkityksellä, jos potilas on aiemmin saanut vasteen suun kautta annettuun paliperidoniin tai risperidoniin, potilaan psykoottiset oireet ovat lieviä tai keskivaikkeitä ja potilas tarvitsee pitkävaikutteisina injektioina annettavaa hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Palmeux-hoidon suositeltu aloitusannos on 150 mg ensimmäisenä hoitopäivänä (hoitopäivänä 1) ja 100 mg viikon kuluttua (hoitopäivänä 8). Kumpikin annos annetaan hartialihakseen, jotta hoitopitoisuus saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Kolmas annos pitää antaa yhden kuukauden

kuluttua toisen aloitusannoksen jälkeen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 75 mg. Osa potilaista saattaa hyötyä pienemmästä tai suuremmasta, 25–150 mg:n suuruisesta, annoksesta potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan. Ylipainoiset tai liikalihavat potilaat saattavat tarvita tämän annosvälin suurimpia annoksia (ks. kohta 5.2). Kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa toisen aloitusannoksen jälkeen joko hartia- tai pakaralihakseen.

Ylläpitoannosta voidaan säätää kuukausittain. Annosta muutettaessa on otettava huomioon, että Palmeux on pitkävaikutteinen valmiste (ks. kohta 5.2), joten ylläpitoannosten täysi teho saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien kuluttua.

Siirtyminen suun kautta annetusta paliperidonidepotvalmisteesta tai suun kautta annetusta risperidonista Palmeux-hoitoon

Palmeux-hoito pitää aloittaa edellä kohdan 4.2 alussa kuvatulla tavalla. Jos potilaan tila on saatu aiemmin vakaaksi paliperidonidepottablettien eri annoksilla, kuukausittaisen Palmeux-ylläpito-hoidon aikana voidaan saavuttaa injektioilla samankaltainen vakaan tilan paliperidonialtistus. Seuraavassa esitetään samankaltaisen vakaan tilan altistuksen saavuttamiseen tarvittavat Palmeux-ylläpitoannokset:

Samankaltaiseen paliperidonialtistukseen ylläpito-hoidossa tarvittavat paliperidonidepottabletti- ja Palmeux-annokset	
Aiempi paliperidonidepottablettiannos	Palmeux-injektio
3 mg vuorokaudessa	25–50 mg kuukaudessa
6 mg vuorokaudessa	75 mg kuukaudessa
9 mg vuorokaudessa	100 mg kuukaudessa
12 mg vuorokaudessa	150 mg kuukaudessa

Aiempi suun kautta otettava paliperidoni- tai risperidonilääkitys voidaan lopettaa, kun Palmeux-hoito aloitetaan. Joillekin potilaille saattaa olla hyötyä lääkityksen lopettamisesta vähitellen. Joillakin potilailla, jotka siirtyivät suuremmista suun kautta otettavista paliperidoniannoista (esim. 9–12 mg vuorokaudessa) pakaralihakseen annettaviin Palmeux-injektioihin, voi plasman paliperidonipitoisuus jäädä alhaisemmaksi 6 kuukauden ajan hoidon vaihtamisen jälkeen. Tämän vuoksi voidaan harkita injektioiden antamista vaihtoehtoisesti hartialihakseen ensimmäisten 6 kuukauden ajan.

Siirtyminen risperidonidepotinjektioista Palmeux-hoitoon

Kun potilas siirtyy Palmeux-hoitoon injektiona annettavasta pitkävaikutteisesta risperidonista, Palmeux-hoito aloitetaan seuraavan suunnitellun injektion antoajankohtana. Tämän jälkeen Palmeux-hoitoa jatketaan kuukauden välein. Tällöin ei tarvita kohdassa 4.2 kuvattua viikon välein annettavaa aloitusannostusta (hoitopäivinä 1 ja 8 lihakseen annettavia injektioita).

Jos potilaan tila on ollut aiemmin vakaa jollakin eri annoksina annettavista risperidonidepotinjektioista, paliperidonin vastaava vakaan tilan altistus voidaan saavuttaa kuukausittain annettavien Palmeux-ylläpitoannosten aikana seuraavasti:

Risperidonidepotinjektioiden ja Palmeux-injektioiden tarvittava annostus, jolla saavutetaan vastaava paliperidonin vakaan tilan altistus	
Aiempi risperidonidepotinjektioannos	Palmeux-injektio
25 mg kahden viikon välein	50 mg kuukaudessa
37,5 mg kahden viikon välein	75 mg kuukaudessa
50 mg kahden viikon välein	100 mg kuukaudessa

Psykoosilääkitys voidaan lopettaa kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti. Jos Palmeux-hoito lopetetaan, sen pitkäkestoinen vaikutus on otettava huomioon. Lääkityksen tarvetta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

Annoksen unohtuminen

Annoksen unohtumisen välttäminen

Toinen Palmeux-aloitusannos suositellaan antamaan viikon kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen. Jotta annoksen unohtuminen voidaan välttää, toinen annos voidaan antaa neljä päivää ennen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8) olevaa antoajankohtaa tai neljä päivää tämän ajankohdan jälkeen. Kolmas injektio hoidon aloituksen jälkeen sekä sen jälkeen annettavat injektiot suositellaan antamaan samalla tavoin kuukausittain. Jotta kuukausittain annettavan annoksen unohtuminen voidaan välttää, injektio voidaan antaa potilaalle enintään seitsemän päivää ennen kuukausittaista antoajankohtaa tai seitsemän päivää tämän ajankohdan jälkeen.

Jos toisen Palmeux-injektion antoajankohta (hoitopäivä 8 ± 4 päivää) unohtuu, suositukset hoidon uudelleen aloittamisesta riippuvat siitä, miten pitkä aika potilaan ensimmäisestä injektioista on kulunut.

Toisen aloitusannoksen unohtuminen (< 4 viikkoa ensimmäisestä injektioista)

Jos ensimmäisestä injektioista on kulunut alle 4 viikkoa, potilaalle on annettava toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen mahdollisimman pian. Kolmas, 75 mg:n Palmeux-injektio annetaan joko hartia- tai pakaralihakseen 5 viikon kuluttua ensimmäisestä injektioista (riippumatta toisen injektion antoajankohdasta). Tämän jälkeen noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Toisen aloitusannoksen unohtuminen (4–7 viikkoa ensimmäisestä injektioista)

Jos ensimmäisestä Palmeux-injektioista on kulunut 4–7 viikkoa, hoito aloitetaan uudelleen kahdella 100 mg:n injektioilla seuraavasti:

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen injektio hartialihakseen viikkoa myöhemmin
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Toisen aloitusannoksen unohtuminen (> 7 viikkoa ensimmäisestä injektioista)

Jos ensimmäisestä Palmeux-injektioista on kulunut yli 7 viikkoa, hoito aloitetaan siten kuin Palmeux-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (1 kuukaudesta 6 viikkoon)

Palmeux-injektioita annetaan hoidon aloittamisvaiheen jälkeen kerran kuukaudessa. Jos edellisestä injektioista on kulunut alle 6 viikkoa, aiemmin käyttöön vakiintunut annos on annettava mahdollisimman pian, minkä jälkeen injektioita annetaan kuukauden välein.

Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 viikosta 6 kuukauteen)

Jos edellisestä Palmeux-injektioista on kulunut yli 6 viikkoa, hoitoa suositellaan jatkamaan seuraavasti:

Potilaan tila on vakaa 25–100 mg:n annoksilla

1. injektio hartialihakseen mahdollisimman pian annoksella, jolla potilaan tila on aiemmin ollut vakaa
2. toinen injektio hartialihakseen (sama annos) viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista kuukausittaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Potilaan tila on vakaa 150 mg:n annoksilla

1. 100 mg:n annos hartialihakseen mahdollisimman pian
2. toinen 100 mg:n injektio hartialihakseen viikon kuluttua (hoitopäivänä 8)
3. noudatetaan tavanomaista hoitoaikataulua, jossa potilaan hartia- tai pakaralihakseen annetaan kuukausittain 25–150 mg potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (> 6 kuukautta)

Jos edellisestä Palmeux-injektiosta on kulunut yli 6 kuukautta, hoito aloitetaan siten kuin Palmeux-hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu.

Palmeux-injektoiden yleinen suositusannostus iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on sama kuin nuoremmille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa kuitenkin olla heikentynyt, annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. annostussuosituksien munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille jäljempänä kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*).

Munuaisten vajaatoiminta

Palmeux-valmistetta ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 – < 80 ml/min), Palmeux-hoito suositellaan aloittamaan annoksella 100 mg hoitopäivänä 1, ja 75 mg viikon kuluttua. Kumpikin annos annetaan hartialihakseen. Suositeltu kuukausittain annettava ylläpitoannos on 50 mg, mutta se voi vaihdella 25 mg:sta 100 mg:aan potilaan sietokyvyn ja/tai hoidon tehon mukaan.

Palmeux-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse suun kautta annettavasta paliperidonista saadun käyttökokemuksen perusteella säätää. Koska paliperidonin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole tutkittu, tämän potilasryhmän hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Palmeux-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Palmeux on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen. Sitä ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Valmiste injisoidaan hitaasti syvälle hartia- tai pakaralihakseen. Injektion antaa aina terveydenhuollon ammattilainen. Valmiste annetaan kertainjektiona. Annosta ei saa jakaa useampaan injektioon.

Hoitopäivinä 1 ja 8 annettavat aloitusannokset on annettava hartialihakseen, jotta hoitopitoisuudet saavutetaan nopeasti (ks. kohta 5.2). Toisen aloitusannoksen jälkeen kuukausittain annettavat ylläpitoannokset voidaan antaa joko hartia- tai pakaralihakseen. Antopaikan vaihtamista pakaralihaksesta hartialihakseen (tai päinvastoin) on syytä harkita, jos antopaikassa esiintyy kipua ja potilas kokee antopaikassa esiintyvät epämiellyttävät tuntemukset haittaaviksi (ks. kohta 4.8). Injektiokohtaa suositellaan vaihtelevaan myös vasemman ja oikean puolen välillä (ks. jäljempänä).

Palmeux-valmisteen käyttö- ja käsittelyohjeet, ks. pakkausseloste (Hoitoalan ammattilaisille tarkoitettut tiedot).

Anto hartialihakseen

Palmeux-hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon suositeltu neulakoko määräytyy hartialihakseen annettavan injektion yhteydessä potilaan painon mukaan. Jos potilaan paino on ≥ 90 kg, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Jos potilaan paino on < 90 kg, neulakooksi suositellaan 1", 23 G (25,4 mm x 0,64 mm). Hartialihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin hartialihakseen.

Anto pakaralihakseen

Kun Palmeux annetaan pakaralihakseen ylläpitohoitona, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Valmiste injisoidaan pakaralihaksen ylä-ulkonehjännekseen. Pakaralihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin pakaralihakseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, risperidonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö potilaan akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon

Palmeux-valmistetta ei saa käyttää akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon, kun oireet on saatava nopeasti hallintaan.

QT-aika

Paliperidonihoidon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä tai jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Malignia neuroleptioireyhtymää on ilmoitettu paliperidonin käytön yhteydessä. Sen tyypillisiä oireita ovat kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus. Kliinisenä löydöksenä voi ilmetä lisäksi myoglobinuriaa (rabdomyolyyysi) ja munuaisten äkillistä vajaatoimintaa. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai löydöksiä, paliperidonin käyttö on lopetettava.

Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttöön on liittynyt tardiivin dyskinesian kehittymistä. Tardiiville dyskinesialle on tyypillistä erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivisen dyskinesian oireita ja löydöksiä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös paliperidonin, käytön lopettamista on harkittava.

Hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyylylfenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkehoitoa säädettäessä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu Palmeux-valmisteen käytön yhteydessä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000 potilaalla) valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellisesti pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja Palmeux-hoidon lopettamista on harkittava veren valkosolumäärän kliinisesti merkitykselliseen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten oireiden ilmaantuessa, kun potilaalla ei ole muita tällaista aiheuttavia tekijöitä. Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava tarkasti kuumeen ja muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10⁹/l), Palmeux-hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

Yliherkkyysoireet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai suun kautta otettavaa paliperidonia (ks. kohdat 4.1 ja 4.8).

Jos yliherkkyysoireita ilmenee, Palmeux-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava kliinisesti asianmukaiset yleiset elintoimintoja tukevat hoitotoimenpiteet sekä seurattava potilasta, kunnes oireet ja löydökset häviävät (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hyperglykemia ja diabetes mellitus

Paliperidonihoitoa aikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetes mellitusta ja aiemmin puhjetun diabeteksen pahenemista sekä diabeettista koomaa ja ketoasidoosia. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. Palmeux-valmisteella hoitoa saavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (esim. polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetes mellitusta sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

Painon nousu

Palmeux-hoidon yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

Käyttö potilailla, joilla on prolaktiini-riippuvaisia kasvaimia

Kudosviljelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintarauhaskasvainten solujen kasvua. Vaikka kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole vielä osoitettu tällä olevan selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön, potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos tällä on merkitystä potilaan aiempien sairauksien suhteen. Paliperidonihoitoa on oltava varovainen, jos potilaalla on kasvain, joka saattaa olla prolaktiini-riippuvainen.

Ortostaattinen hypotensio

Paliperidoni saattaa aiheuttaa joillekin potilaille ortostaattista hypotensiota alfareseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi. Kolmesta 6 viikon mittaisesta lumelääkekontrolloidusta suun kautta otettavien paliperidonidepottablettien kiinteällä annostuksella (3 mg, 6 mg, 9 mg ja 12 mg) toteutetusta kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella 2,5 %:lla paliperidonidepottabletteja saaneista potilaista raportoitiin ortostaattista hypotensiota verrattuna 0,8 %:iin lumelääkehoitoa saaneista. Palmeux-valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai iskemia, johtumishäiriöt), aivoverenkiertosairautta tai jos potilaalla on matalalle verenpaineelle altistava tila (esim. nestehukka ja hypovolemia).

Kouristuskohtaukset

Palmeux-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman paliperidonipitoisuudet ovat suurentuneet, joten lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan säättämään. Palmeux-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (Child-Pugh-luokka C) ei ole tietoja. Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia annetaan tälle potilasryhmälle.

Iäkkäät dementiapotilaat

Palmeux-valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Palmeux-hoidossa on oltava varovainen, jos iäkkäällä dementiapotilaalla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Jäljempänä mainitun risperidonista saadun käyttökokemuksen katsotaan soveltuvan myös paliperidoniin.

Kokonaiskuolleisuus

Meta-analyysi 17 kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoitti, että muilla atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, aripipratsolilla, olantsapiinilla ja ketiapiinilla, hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuusriski oli suurentunut lumelääkehoitoon verrattuna. Risperidonihoidosta saaneiden potilaiden kuolleisuus oli 4 % verrattuna 3,1 %:iin lumelääkettä saaneista.

Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset

Joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden, kuten risperidonin, aripipratsolin ja olantsapiinin, on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverenkiertoon kohdistuvien haittavaikutusten riskin noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta.

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin on punnittava riskejä hyötyihin nähden määrätessään Palmeux-hoidon Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville, koska kummallakin potilasryhmällä malignin neuroleptioireyhtymän riski saattaa olla suurentunut ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt. Tämä lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena ja siitä aiheutuvina toistuvina kaatumisina sekä ekstrapyramidaalioireina.

Priapismi

Alfareseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden (myös risperidonin) on ilmoitettu aiheuttavan priapismia. Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa myös suun kautta otettavan paliperidonin, joka on risperidonin aktiivinen metaboliitti, on ilmoitettu aiheuttaneen priapismia. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos priapismin oireet eivät häviä 4 tunnin kuluessa.

Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Palmeux-valmistetta potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen lääkitys antikolinergisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla tai altistuminen nestehukalle.

Laskimoveritulppa

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotulpan riskitekijöitä, joten kaikki laskimoveritulpan riskitekijät on selvitettävä ennen Palmeux-hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Antiemeettinen vaikutus

Prekliinisissä tutkimuksissa paliperidonilla havaittiin antiemeettistä vaikutusta. Tällainen vaikutus saattaa peittää ihmisellä tiettyjen lääkkeiden yliannoksen tai joidenkin sairauksien, kuten suolitukoksen, Reyen oireyhtymän ja aivokasvaimen, oireet ja löydökset.

Antotapa

Palmeux-injektion antamista vahingossa verisuoneen on vältettävä tarkoin.

IFIS-oireyhtymä

Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkevalmisteilla, kuten Palmeux-valmisteella hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8).

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatoriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkevalmisteiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekeväälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä Palmeux-valmistetta samanaikaiseen käyttöön QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiinin, disopyramidin) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaronin, sotalolin), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden ja joidenkin malarialääkkeiden (esim. meflokiinin) kanssa. Tämä luettelo on vain suuntaa-antava eikä se ole täydellinen.

Palmeux-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Paliperidonin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sytokromi P-450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

Koska paliperidoni vaikuttaa ensisijaisesti keskushermostoon (ks. kohta 4.8), Palmeux-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (esim. anksiolyytit, useimmat psykoosilääkkeet, unilääkkeet, opiaatit jne.) tai alkoholin kanssa.

Paliperidoni saattaa toimia levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutuksen vastavaikuttajana. Jos tämä lääkeyhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, etenkin loppuvaiheen Parkinsonin taudin hoidossa, kustakin lääkkeestä on määrättävä pienin tehokas annos.

Koska Palmeux voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4), sen käytössä yhdessä muiden ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muut psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet) kanssa saatetaan havaita additiivinen vaikutus.

Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia käytetään yhdistelmänä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä (fentiatsiinit tai butyrofenonit, trisykliset masennuslääkkeet tai serotoniinin takaisinoton estäjät, tramadoli, meflokiini, jne.).

Paliperidonidepottablettien (12 mg kerran päivässä) käyttö yhdessä valproaattidepottablettien (500–2000 mg kerran päivässä) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Palmeux-valmisteeseen ja litiumin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta farmakokineettisten yhteisvaikutusten esiintyminen ei ole todennäköistä.

Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Palmeux-valmisteeseen

Tutkimukset *in vitro* osoittavat, että CYP2D6 ja CYP3A4 saattavat osallistua vähäisessä määrin paliperidonin metaboliiaan, mutta tutkimuksista *in vitro* ja *in vivo* ei saatu viitteitä siitä, että näillä isoentsyymeillä olisi merkittävää osuutta paliperidonin metaboliassa. Kun paliperidonia annettiin suun kautta samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6-estäjän, paroksetiinin, kanssa, kliinisesti merkittävää vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei havaittu.

Suun kautta kerran päivässä annettavan depotmuotoisen paliperidonin samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa karbamatsepiiniannoksella 200 mg kahdesti päivässä pienensi paliperidonin keskimääräistä vakaan tilan huippupitoisuutta (C_{max}) ja AUC-arvoa noin 37 %. Tämä pieneneminen johtui merkittävältä osin paliperidonin munuaispuhdistuman lisääntymisestä 35 %:lla, mikä todennäköisesti johtui karbamatsepiinin munuaisten P-glykoproteiinia indusoivasta vaikutuksesta. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vaikuttavan aineen määrän pieni väheneminen viittaa vain vähäiseen vaikutukseen paliperidonin CYP-metaboliiaan tai biologiseen hyötyosuuteen karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Suuremmat karbamatsepiiniannokset saattavat pienentää paliperidonin pitoisuutta plasmassa enemmän. Kun karbamatsepiinihoito aloitetaan, Palmeux-annostus on tarkistettava ja annosta on tarvittaessa suurennettava. Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, Palmeux-annostus on myös tarkistettava ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

Kun 12 mg:n paliperidonidepottabletti annettiin suun kautta kerta-annoksena valproaattidepottablettien (kaksi 500 mg:n tablettiä kerran vuorokaudessa) kanssa, paliperidonin huippupitoisuus (C_{max}) ja AUC-arvo suurenevät noin 50 %, todennäköisesti suun kautta tapahtuneen lisääntyneen imeytymisen seurauksena. Koska vaikutusta systeemiseen puhdistumaan ei havaittu, valproaattidepottablettien ja lihakseen annettavien Palmeux-injektoiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu Palmeux-valmisteella.

Palmeux-valmisteeseen samanaikainen käyttö risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa

Risperidonin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti on paliperidoni, joten Palmeux-valmisteeseen pitkään kestävässä samanaikaisessa käytössä risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Palmeux-valmisteeseen ja muiden psykoosilääkkeiden samanaikaisesta käytöstä on vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

Palmeux-valmisteeseen samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

Psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatin) käytöstä yhdistelmänä paliperidonin kanssa voi aiheutua ekstrapyramidaalioireita, kun joko toista tai kumpaakin lääkehoitoa muutetaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paliperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Lihakseen injektiona annettu paliperidonin pitoisuus ja suun kautta annettu paliperidoni eivät olleet eläinkokeissa teratogeenisiä, mutta muuntotyypistä lisääntymistoksisuutta havaittiin (ks. kohta 5.3). Paliperidonille kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. Palmeux-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Paliperidoni erittyi rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annetusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imettävälle lapselle. Palmeux-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paliperidonilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska keskushermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtyminen, näön sumeneminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä Palmeux-valmisteelle tiedetään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat unettomuus, päänsärky, ahdistuneisuus, ylähengitystieinfektio, injektiokohdan reaktio, parkinsonismi, painon nousu, akatisia, agitaatio, sedaatio/uneliaisuus, pahoinvointi, ummetus, huimaus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, takykardia, vapina, vatsakipu, oksentelu, ripuli, väsymys ja dystonia. Akatisia ja sedaatio/uneliaisuus vaikuttivat olevan annosriippuvaisia vaikutuksia.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa esitetään kaikki paliperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on arvoitu paliperidonipalmitaattilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$), *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinainen* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *harvinainen* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *hyvin harvinainen* ($< 1/10\,000$) ja *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ^a
Infektiot		ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, influenssa	keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystieinfektio, sinuiitti, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti	silmätulehdus, akarodermatiitti, ihonalainen absessi	
Veri ja imukudos			vähentynyt veren valkosolumäärä, trombosytopenia, anemia	neutropenia, lisääntynyt eosinofilimäärä	agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys		anafylaktinen reaktio
Umpieritys		hyperprolaktinemia ^b		antidiureettisen hormonin epääsian-	

				mukainen erityis, glukoosin esiintyminen virtsassassa	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu	diabetes mellitus ^d , hyper- insulinemia, lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, suurentunut veren triglyseridi- pitoisuus, suurentunut veren kolesteroli- pitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia	vesimyrkytys- tila
Psyykkiset häiriöt	unettomuus ^e	agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuolivietti, hermostu- neisuus, painajaiset	katatonia, sekavuustila, tunnetilojen latautumisen, anorgasmia	unen aikainen syömishäiriö
Hermosto		parkinsonismi ^c , akatisia ^c , sedaatio/ uneliaisuus, dystonia ^c , heitehuimaus, pakkoliikkeet ^c , vapina, päänsärky	tardiivi dyskinesia, pyörtyminen, psikomotorinen hyper- aktiivisuus, asentohuimaus, keskittymis- kyvyn häiriöt, dysartria, makuaiistin häiriöt, hypestesia, parestesia	maligni neurolepti- oireyhtymä, aivoiskemia, reagoimatto- muus ärsykkeisiin, tajunnan- menetyk- sen, alentunut tajunnantas- o, kouristukset ^e , tasapainon häiriöt, koordinaatio- kyvyn häiriöt	diabeettinen kooma, pään vapina
Silmät			näön sumeneminen, sidekalvo- tulehdus, kuivat silmät	glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelneesten eritys, silmien verekkyys	IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu		
Sydän		takykardia	eteis- kammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardia- syndrooma,	eteisvärinä, sinusarytmia	

			bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys		
Verisuonisto		Hypertensio	hypotensio, ortostaattinen hypotensio	laskimo- tromboosi, punastelu	keuhko- embolia, iskemia
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		yskä, nenän tukkoisuus	hengenahdistus, hengitysteiden verentungos, hengityksen vinkuminen, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto	uniapnea- oireyhtymä, keuhko- laskimo- verentungos, hengitysäänen rahinat	hyper- ventilaatio, aspiraatio- keuhkokuume, dysfonia
Ruoansulatus- elimistö		vatsakipu, oksentelu, pahoivointi, ummetus, ripuli, ruoansulatus- häiriöt, hammassärky	epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat	haimatulehdus, kielen turpoaminen, ulosteen pidätys- kyvyttömyys, fekalooma, huulitulehdus	suolitukos, ileus
Maksa ja sappi		suurentunut transaminaasi- pitoisuus	suurentunut gammaglutami- nyyli- transferaasi- pitoisuus, suurentunut maksaentsyymi- pitoisuus		ikterus
Iho ja ihonalainen kudos			urtikaria, kutina, ihottuma, alopesia, ekseema, kuiva iho, eryteema, akne	lääkeaine- ihottuma, hyperkeratoosi, hilse	Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, ihon värinmuutos, seborrooinen ihotulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos		tuki- ja liikunta- elimistön kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiini- fosfori- pitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous, niskakipu	rabdomyolyysi, nivelten turpoaminen	asennon poikkeavuudet
Munuaiset ja virtsatiet			virtsan karkailu, pollakisuria, dysuria	virtsaumpi	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					vastasyntyneen lääkeaine- vieroitusoire- yhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat		amenorrea, maidonvuoto	erektiohäiriö, ejakulaatio- häiriö,	epämukava tunne rinnoissa, rintojen	priapismi

			kuukautis-häiriöt ^e , gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu	turvotus, rintojen suureneminen, erite emättimestä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, astenia, väsymys, injektiokohdan reaktiot	kasvojen turvotus, turvotus ^c , kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, rintakipu, epämurkava tunne rintakehässä, huonovointisuus, kovettuma	hypotermia, vilunväristykset, jano, lääkevieroitusoireyhtymä, injektiokohdan absessi, injektiokohdan selluliitti, injektiokohdan kysta, injektiokohdan hematooma	alentunut ruumiinlämpö, injektiokohdan nekroosi, injektiokohdan haavauma
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			kaatuminen		

^a Näiden haittavaikutusten esiintyvyys deksi on määritelty ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmiittailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääkemuodoilla) tai suun kautta otettavalla paliperidonilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin raporteihin.

^b Ks. hyperprolaktinemia alempana.

^c Ks. ekstrapyramidaalioireet alempana.

^d Diabetes mellitusta raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,32 %:lla Palmeux-hoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa paliperidonipalmiittahoitoa saaneilla potilailla oli 0,65 %.

^e **Unettomuus käsittää:** nukahtamisvaikeudet, katkonaisen unen. **Kouristukset käsittävät:** grand mal -kouristukset.

Turvotus käsittää: yleistyneen turvotuksen, raajojen turvotuksen, kuoppaturvotuksen. **Kuukautishäiriöt käsittävät:** kuukautisten viivästyminen, epäsäännölliset kuukautiset, harvoin esiintyvät kuukautiset.

Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääkemuotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta olennaiset.

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Anafylaktinen reaktio

Markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on harvoin raportoitu esiintyneen paliperidoni-injektion jälkeen potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai paliperidonia (ks. kohta 4.4).

Injektiokohdan reaktiot

Yleisimmin raportoitu injektiokohtaan liittyvä haittavaikutus oli kipu. Suurin osa raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Injektiokohdan kivun esiintymistiheys ja voimakkuus vähenivät VAS-asteikolla (visual analogue scale) tehdyn subjektiivisen arvon perusteella ajan mittaan kaikissa vaiheen 2 ja 3 paliperidoni-injektioilla tehdyissä tutkimuksissa. Hartialihakseen annetut injektiot koettiin hieman kivuliaammiksi kuin vastaavat pakaralihakseen annetut injektiot. Muut injektiokohdan reaktiot olivat pääasiassa lieviä ja niitä olivat kovettuma (yleinen), kutina (melko harvinainen) ja kyhmyt (harvinainen).

Ekstrapyramidaalioireet

Ekstrapyramidaalioireet käsittivät seuraavien termien yhdistetyn analyysin: parkinsonismi (mukaan lukien lisääntynyt syljeneritys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasjäykkyys, hidasliikkeisyys, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihasten kireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely ja epänormaali otsakolmion refleksi, parkinsonistinen lepovapina), akatisia (mukaan lukien akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), dyskinesia (dyskinesia, lihasten nykiminen, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia (mukaan lukien dystonia, lisääntynyt lihasjänteys, torticollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, blefarospasmi, silmämunan antero-posteriorinen liike, kielen halvaus, kasvospasmi, laryngospasmi, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurotonus, kielikramppi ja leukalukko) ja vapina. On syytä huomioida, että mukaan on otettu suurempi kirjo oireita, joiden alkuperä ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

Painon nousu

150 mg:n aloitusannoksella tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden paino nousi poikkeavasti ($\geq 7\%$), osoittautui annosriippuvaiseksi siten, että esiintyvyys lumelääkkeen yhteydessä oli 5 % verrattuna 6 %:iin paliperidoni-injektioita 25 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä, 8 %:iin paliperidoni-injektioita 100 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä ja 13 %:iin paliperidoni-injektioita 150 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä.

Pitkäaikaista uusiutumisen estymistä selvittäneen tutkimuksen 33 viikkoa kestäneen avoimen siirtymisvaiheen/ylläpitovaiheen aikana 12 % paliperidoni-injektiovalmistetta saaneista potilaista täytti tämän kriteerin (paino nousi $\geq 7\%$ kaksoissokkoutetusta vaiheesta päätetapahtumaan). Keskimääräinen (keskihajonta) painonmuutos avoimesta lähtötilanteesta oli +0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinemia

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin paliperidoni-injektiovalmistetta saaneilla tutkimuspotilailla sukupuolesta riippumatta keskimäärin suurentuneita seerumin prolaktiinipitoisuuksia. Kohonneisiin prolaktiinipitoisuuksiin mahdollisesti viittaavia haittavaikutuksia (esim. amenorreaa, galaktorreaa, kuukautishäiriöitä, gynekomastiaa) raportoitiin kaikkiaan $< 1\%$:lla tutkimuspotilaista.

Luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä saattaa esiintyä QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammiövärinä, kammioperäistä takykardiaa), äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes).

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimoveritulppia (esiintyvyys tuntematon).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Odotettavissa olevat oireet ja löydökset johtuvat yleensä paliperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten, kuten uneliaisuuden, sedaation, takykardian, matalan verenpaineen, QT-ajan pitenemisen ja ekstrapyramidaalioireiden, ylikorostumisesta. Suun kautta otetun paliperidonin yliannostuksen yhteydessä potilailla on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) ja kammiovärinää. Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

Hoito

Hoitotarpeen ja potilaan toipumisen arvioinnissa on otettava huomioon depotmuotoisen lääkevalmisteen luonne ja paliperidonin pitkä puoliintumisaika. Paliperidonille ei ole erityistä vasta-ainetta. Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoimina ja riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava.

Verenkiertoelimistön seuranta on aloitettava heti ja sen tulee käsittää jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Matala verenpaine ja verenkiertokollapsi on hoidettava asianmukaisin hoitotoimenpitein, kuten antamalla nestettä ja/tai sympatomimeettisiä lääkkeitä laskimoon. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteisia ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergistä lääkettä. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin hänen toipumiseensa asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut psykoosilääkkeet
ATC-koodi: N05AX13

Palmeux sisältää raseemisen seoksen (+)- ja (-)-paliperidonia.

Vaikutusmekanismi

Paliperidoni on monoamiinivaikutuksia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT₂-reseptoreihin ja dopaminergisiin D₂-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisiä reseptoreita ja hieman vähäisemmässä määrin H₁-histaminergisiä ja alfa-2-adrenergisiä reseptoreita. Paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerien farmakologinen vaikutus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen.

Paliperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka paliperidoni onkin voimakas D₂-reseptoriantagonisti, jonka uskotaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähemmän katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää paliperidonin taipumusta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia.

Kliininen teho

Skitsofrenian akuuttihoito

Paliperidoni-injektioiden tehoa skitsofrenian akuuttiin hoitoon selvitettiin neljässä lyhytkestoisessa (yhdessä 9 viikkoa ja kolmessa 13 viikkoa kestäneessä) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kiinteällä annostuksella toteutetussa tutkimuksessa aikuisilla sairaalapotilailla, joilla oli akuutti relapsi ja jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Paliperidoni-injektiovalmisteen kiinteät annokset annettiin näissä tutkimuksissa päivinä 1, 8 ja 36

(9 viikkoa kestänyt tutkimus), ja lisäksi päivänä 64 (13 viikkoa kestäneet tutkimukset). Kun skitsofrenian akuuttina hoitona annettiin paliperidoni-injektiovalmistetta, suun kautta annettavaa lisälääkitystä psykoosilääkkeillä ei tarvittu. Tehon ensisijaiseksi päätetapahtumaksi oli määritelty PANSS-kokonaispisteiden (Positive and Negative Syndrome Scale) pieneneminen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään. PANSS on validoitu moniosainen asteikko, joka koostuu positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatusten hajanaisuutta, hallitsematonta vihamielisyyttä/kiihtyneisyyttä ja ahdistuneisuutta/masennusta arvioivasta viidestä osiosta. Toimintakykyä arvoitiin PSP-asteikolla (Personal and Social Performance). PSP-asteikko on validoitu asteikko, jossa lääkäri arvioi potilaan omaa ja sosiaalista toimintakykyä neljällä osa-alueella: sosiaalisesti hyödylliset toiminnot (työ ja opiskelu), henkilökohtaiset ja sosiaaliset suhteet, itsestä huolehtiminen sekä häiritsevä ja aggressiivinen käyttäytyminen.

13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 636) verrattiin paliperidoni-injektioita kolmena kiinteänä annoksena (aluksi 150 mg injektiona hartialihakseen, minkä jälkeen kolme annosta joko 25 mg/4 viikkoa, 100 mg/4 viikkoa tai 150 mg/4 viikkoa hartia- tai pakaralihakseen) lumelääkkeeseen, ja kaikki kolme paliperidoni-injektiovalmisteen annosta paransivat PANSS-kokonaispisteitä enemmän kuin lumelääke. Tässä tutkimuksessa sekä annos 100 mg/4 viikkoa että annos 150 mg/4 viikkoa, mutta ei annos 25 mg/4 viikkoa, paransivat PSP-pisteitä tilastollisesti enemmän kuin lumelääke. Nämä tulokset tukevat hoidon tehoa hoidon koko keston ajan samoin kuin PANSS-pisteiden paranemista, jotka olivat havaittavissa jo päivänä 4, ja ero lumelääkkeeseen nähden oli selkeä paliperidoni-injektioita 25 mg:n ja 150 mg:n annoksina saaneissa ryhmissä päivään 8 mennessä.

Muissa tutkimuksissa saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia paliperidoni-injektiovalmisteen hyväksi, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta ja siinä tutkittua 50 mg:n annosta (ks. seuraava taulukko).

Skitsofreniaoireita mittaavan PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispisteet – muutos lähtötilanteesta päätetilanteeseen (LOCF-analyysi) tutkimuksissa R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007: Ensisijaisen tehon analyysi					
	Lumelääke	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Keskimuutos (keskihajonta)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Keskimuutos (keskihajonta)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Keskimuutos (keskihajonta)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Keskimuutos	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	

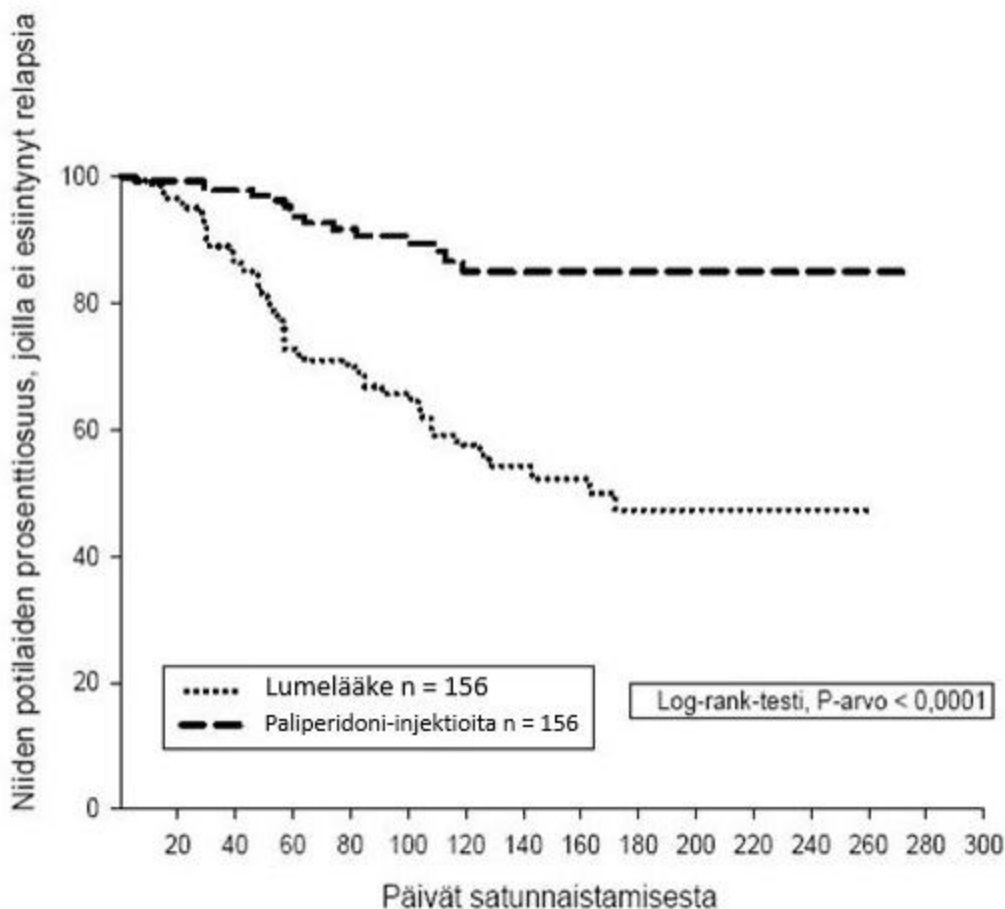
(keskihajonta) P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,001	< 0,0001	
--	----	--	-------	----------	--

* Tutkimuksessa R092670-PSY-3007 kaikille paliperidoni-injektioryhmien potilaille annettiin 150 mg:n aloitusannos päivänä 1, minkä jälkeen päätettiin heille annettava hoitoannos.

Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa tilan paranemista.

Oireiden pysyminen hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttäminen

Paliperidoni-injektoiden tehoa oireiden pysymiseksi hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttämisessä selvitettiin pitkäkestoisessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, joustavalla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa 849 aikuisella (ei iäkkäitä) potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Tässä tutkimuksessa oli 33 viikon mittainen avoin akuuttihoito- ja tilan vakauttamisjakso, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu jakso relapsin havaitsemiseksi ja 52 viikkoa kestänyt avoin jatkovaihe. Tutkimuksessa annettiin kuukausittain paliperidoni-injektioita 25 mg:n, 50 mg:n, 75 mg:n ja 100 mg:n annoksina, mutta 75 mg:n annos oli sallittu vain 52 viikkoa kestäneen avoimen jatkovaiheen aikana. Tutkimuspotilaat saivat aluksi paliperidoni-injektiovalmistetta joustavalla annostuksella (25–100 mg) 9 viikon pituisen siirtymäjaksos ajan, minkä jälkeen seurasi 24 viikon pituinen ylläpitojakso, jolloin potilaan PANSS-pisteiden oli oltava ≤ 75 . Annosmuutokset olivat sallittuja vain ylläpitojakson ensimmäisten 12 viikon ajan. Yhteensä 410 tilaltaan vakaata potilasta satunnaistettiin hoitoon paliperidon-injektiovalmisteella (keskimääräinen kesto 171 päivää [vaihteluväli 1–407 päivää]) tai lumelääkehoitoon (keskimääräinen kesto 105 päivää [vaihteluväli 8–441 päivää]), kunnes heillä esiintyi skitsofreniaoireiden relapsi vaihtelevan pituisen kaksoissokkoutetun jakson aikana. Tutkimus lopetettiin varhaistetusti tehoon liittyvien syiden vuoksi, koska paliperidoni-injektiovalmistetta saaneilla potilailla havaittiin merkitsevästi pidempi aika relapsiin ($p < 0,0001$, kuva 1) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (riskisuhde = 4,32; 95 %:n luottamusväli: 2,4–7,7).



Kuva 1: Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta relapsiin – välianalyysi (Intent-to-Treat-välianalyysi)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset paliperidoni-injektiovalmisteen käytöstä skitsofrenian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Paliperidonipalmitaatti on paliperidonin palmitaattiesteriainiolääke. Koska paliperidonipalmitaatin vesiliukoisuus on hyvin pieni, se liukenee lihakseen annetun injektion jälkeen hitaasti ennen hydrolysoitumista paliperidoniksi ja imeytymistä systeemiseen verenkiertoon. Paliperidonin pitoisuus plasmassa suurenee vähitellen lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen ja saavuttaa suurimman pitoisuuden plasmassa (T_{max}) keskimäärin 13 vuorokaudessa. Vaikuttavan aineen vapautuminen alkaa jo päivänä 1 ja jatkuu vähintään 4 kuukauden ajan.

Hartialihakseen kerta-annoksena (25–150 mg) lihaksensisäisesti annetun injektion jälkeen havaittiin keskimäärin 28 % suurempi huippupitoisuus (C_{max}) verrattuna pakaralihakseen annettuun injektioon. Hoidon alussa kaksi hartialihakseen annettavaa injektiota, 150 mg päivänä 1 ja 100 mg päivänä 8, auttavat saavuttamaan terapeutiset pitoisuudet nopeasti. Paliperidoni-injektiovalmisteen vapautumisprofiili ja annostusohjelma ylläpitävät pitoisuuden pitkään terapeutisella tasolla. Paliperidoni-injektion annon jälkeen paliperidonin kokonaisaltistus oli suhteessa annokseen annoksilla 25–150 mg ja huippupitoisuuden osalta pienempi kuin suhteessa annokseen yli 50 mg:n annoksilla. Vakaan tilan keskimääräinen suurimman ja pienimmän pitoisuuden suhde oli pakaralihakseen annetun 100 mg:n paliperidoni-injektiovalmisteen annoksen jälkeen 1,8 ja hartialihakseen annetun annoksen jälkeen 2,2. Paliperidonin keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika vaihtelee 25–150 mg:n annoksina annettujen paliperidoni-injektiovalmisteen annosten jälkeen 25–49 vuorokauden välillä.

Paliperidonipalmitaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on paliperidoni-injektion antamisen jälkeen 100 %.

Paliperidonipalmitaatin annon jälkeen paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerit muuntuvat toisikseen, jolloin (+)- ja (-)-enantiomeerien suhteen AUC-arvo on vakaassa tilassa noin 1,6–1,8.

Plasman proteiineihin sitoutuu 74 % raseemisesta paliperidonista.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun ^{14}C -paliperidonin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa lääkeainetta annettiin suun kautta 1 mg:n kerta-annoksena, annoksesta oli viikon kuluttua erittynyt muuttumattomana aineena virtsaan 59 %, mikä osoittaa, ettei paliperidoni metaboloitu tehokkaasti maksan kautta. Noin 80 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsasta ja 11 % ulosteista. Neljä metaboliareittiä on tunnistettu *in vivo*, joista jokainen vastasi enintään 6,5 % annoksesta: dealkylaatio, hydroksylaatio, dehydrogenaatio ja bensisoksaatsoliketjun katkaiseminen. Vaikka tutkimukset *in vitro* viittasivatkin siihen, että CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat paliperidonin metaboliaan, näyttöä ei ole saatu *in vivo*, että näiden isoentsyymien osuus paliperidonin metaboliassa olisi merkittävä. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet havaittavaa eroa paliperidonin näennäisessä puhdistumassa suun kautta annettavan paliperidonin annon jälkeen CYP2D6-substraatteja nopeasti tai hitaasti metaboloivien henkilöiden välillä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni estä merkittävästi sytokromi P450 -isoentsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5, kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että paliperidoni on P-glykoproteiinin substraatti ja suurina pitoisuuksina P-glykoproteiinin heikko estäjä. Tietoja *in vivo* ei ole eikä tämän kliinistä merkitystä tiedetä.

Paliperidonipalmitaattidepotinjektio vs. suun kautta annettava pitkävaikutteinen paliperidoni

Paliperidoni-injektiovalmiste on kehitetty vapauttamaan paliperidonia kuukauden ajan, mutta suun kautta otettavaa pitkävaikutteista paliperidonia on otettava päivittäin. Paliperidoni-injektiohoidon aloituksessa (150 mg/100 mg hartialihakseen päivänä 1/päivänä 8) on tarkoitus saavuttaa paliperidonin vakaan tilan pitoisuudet nopeasti, kun hoito aloitetaan ilman suun kautta annettavaa lisälääkitystä.

Paliperidoni-injektiovalmisteen kokonaispitoisuus plasmassa on hoidon alussa yleensä sen altistusvälin puiteissa, joka on havaittu pitkävaikutteista suun kautta otettavaa paliperidonia 6–12 mg:n annoksina käytettäessä. Paliperidoni-injektiohoidon aloitusannostusta käytettäessä potilaiden altistus säilyy samana kuin 6–12 mg suun kautta otettavaa paliperidonia käytettäessä, myös antoa edeltävien pienimpien pitoisuuksien aikana (päivänä 8 ja päivänä 36). Koska näiden kahden lääkevalmisteen keskimääräisissä farmakokineettisissä ominaisuuksissa on tällaisia eroja, niiden farmakokineettisten ominaisuuksien suorassa vertailussa on oltava varovainen.

Maksan vajaatoiminta

Paliperidoni ei metaboloitu maksassa huomattavassa määrin. Vaikka paliperidoni-injektioita ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) potilailla suun kautta annettavalla paliperidonilla tehdyssä tutkimuksessa vapaan paliperidonin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia kuin terveillä koehenkilöillä. Paliperidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta kerta-annoksena annettujen 3 mg:n paliperidonidepottablettien ominaisuuksia tutkittiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Paliperidonin eliminaatio väheni arvioidun kreatiinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 32 % (CrCl = 50 – < 80 ml/min), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 64 % (CrCl = 30 – < 50 ml/min) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 71 % (CrCl = 10 – < 30 ml/min), mikä vastaa altistuksen suurenemista (AUC_{in}) vastaavasti keskimäärin 1,5-, 2,6- ja 4,8-kertaiseksi terveisiin tutkimuspotilaisiin verrattuna. Koska paliperidoni-injektoiden käytöstä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja farmakokineettisistä simulaatioista on vähän havaintoja (ks. kohta 4.2) suositellaan annoksen pienentämistä.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokineetikassa ikään liittyviä eroja.

Painoindeksi (BMI)/paino

Paliperidonipalmitaatilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat viitanneet jonkin verran (10–20 %) pienempiin paliperidonipitoisuuksiin plasmassa, jos potilas on ylipainoinen tai liikalihava verrattuna normaalipainoisin potilaisiin (ks. kohta 4.2).

Rotu

Suun kautta annetulla paliperidonilla toteutetun tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei tullut esiin näyttöä rotuun liittyvistä eroista paliperidonin farmakokineetikassa paliperidoni-injektoiden valmisteen antamisen jälkeen.

Sukupuoli

Miesten ja naisten välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

Tupakointi

Ihmisen maksaentsyymeillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella paliperidoni ei ole CYP1A2-substraatti eikä tupakoinnin siten oleteta vaikuttavan paliperidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoinnin vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu paliperidoni-injektiovalmisteilla. Suun kautta otetuista paliperidonidepottableteista saatuihin tietoihin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti paliperidonialtistuksen olevan tupakoijilla pienempi kuin tupakoimattomilla. Tällä erolla ei kuitenkaan ole todennäköisesti kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla lihakseen injisoidulla paliperidonipalmitaattilla (kerran kuukaudessa annettava lääkemuoto) ja suun kautta annettulla paliperidonilla tehdyt tutkimukset toistettujen paliperidoniannosten toksisuudesta viittasivat pääasiassa farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon sekä rintarauhasiin ja sukuelimiin kohdistuviin prolaktiinivälitteisiin vaikutuksiin. Paliperidonipalmitaattilla hoidetuilla eläimillä havaittiin antokohdan lihaksessa tulehdusreaktio. Toisinaan siihen kehittyi märkäpesäke.

Rotilla tehty lisääntymistutkimus toteutettiin suun kautta annettavalla risperidonilla, joka muuntuu huomattavassa määrin paliperidoniksi rotilla ja ihmisellä. Rotilla havaittiin haittavaikutuksia jälkeläisten syntymäpainoon ja eloonjäämiseen. Kun paliperidonipalmitaattia annettiin tiineille rotille lihakseen suurimpiin annoksiin saakka (160 mg/kg/vrk), mikä vastaa 4,1 kertaa ihmisen suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaa altistusta, ei havaittu sikiötoksisuutta eikä epämuodostumia. Tiineille eläimille annetut muut dopamiiniantagonistit ovat aiheuttaneet haitallisia vaikutuksia jälkeläisten oppimiskykyyn ja motoriseen kehitykseen.

Paliperidonipalmitaatti ja paliperidoni eivät olleet geenitoksisia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suun kautta annettulla risperidonilla havaittiin aivolisäkkeen adenooman (hiirillä), haiman adenooman (rotilla) ja maitorauhasen adenokarsinooman (molemmilla lajeilla) esiintyvyyden lisääntymistä. Lihakseen annettun paliperidonipalmitaatin karsinogeenisuutta tutkittiin rotilla. Naarasrotilla esiintyi tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenokarsinoomien lisääntymistä annoksilla 10, 30 ja 60 mg/kg/kuukausi. Urosrotilla todettiin tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenoomien ja karsinoomien lisääntymistä annoksilla 30 ja 60 mg/kg/kuukausi, joista aiheutuva altistus on 1,2- ja 2,2-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg aiheutuvaan altistukseen nähden. Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini-D2-reseptoriantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrjsijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20
Makrogoli
Sitruunahappomonohydraatti
Dinatriumfosfaatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty ruisku (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, sormituilla varustettu pidätinrenkas ja kärkisuojuus (klooributylikumia) sekä 22 G, 1½" turvaneula ja 23 G, 1" turvaneula.

Pakkauskoot:

Pakkaus sisältää 1 esitäytetyn ruiskun ja 2 neulaa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut hävittämisohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
D04 RD68 Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37258, 37259, 37260, 37261, 37262

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 04.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palmeux 25 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta
Palmeux 50 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta
Palmeux 75 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta
Palmeux 100 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta
Palmeux 150 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat vilket motsvarar 25 mg paliperidon.

50 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat vilket motsvarar 50 mg paliperidon.

75 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat vilket motsvarar 75 mg paliperidon.

100 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat vilket motsvarar 100 mg paliperidon.

150 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat vilket motsvarar 150 mg paliperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta.
Suspensionen är vit till benvit. Suspensionen har neutralt pH (ungefär 7,0).
Osmolalitet 220-320 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palmeux är indicerat för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som har stabiliserats med paliperidon eller risperidon.

Hos ett urval av patienter med schizofreni och som tidigare svarat på oralt paliperidon eller risperidon kan Palmeux användas utan föregående stabilisering med oral behandling, om de psykotiska symtomen är lindriga till måttliga och en långverkande injektion behövs.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av Palmeux är 150 mg på behandlingsdag 1 och 100 mg en vecka senare (dag 8), där båda doserna administreras i deltamuskeln för att terapeutiska koncentrationer snabbt ska kunna uppnås (se avsnitt 5.2). Den tredje dosen bör administreras en månad efter den andra startdosen. Rekommenderad månatlig underhållsdos är 75 mg. Vissa patienter kan behöva lägre eller högre doser inom det rekommenderade dosintervallet på 25 till 150 mg. Det avgörs av den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil. Patienter med övervikt eller fetma kan behöva doser i övre delen

av intervallet (se avsnitt 5.2). Efter den andra startdosen kan månatliga underhållsdoser administreras antingen i deltamuskeln eller i gluteusmuskeln.

Justering av underhållsdosen kan göras månatligen. När dosjusteringar görs ska Palmeuxs depotegenskaper beaktas (se avsnitt 5.2), eftersom den fullständiga effekten av underhållsdoserna kanske inte uppträder förrän efter flera månader.

Byte från oral depotberedning av paliperidon eller oralt risperidon till Palmeux

Palmeux ska sättas in på det sätt som beskrivs i början av avsnitt 4.2 ovan. Vid månatlig underhållsbehandling med Palmeux kan patienter som tidigare stabiliserats med olika doser av depottabletter av paliperidon nå liknande steady-state-exponering av paliperidon genom injektion. De underhållsdoser av Palmeux som behövs för att nå liknande steady-state-exponering visas här:

Doser av depottabletter av paliperidon och Palmeux som behövs för att nå liknande paliperidonexponering vid steady-state vid underhållsbehandling	
Tidigare dos av depottablett av paliperidon	Palmeux-injektion
3 mg om dagen	25-50 mg varje månad
6 mg om dagen	75 mg varje månad
9 mg om dagen	100 mg varje månad
12 mg om dagen	150 mg varje månad

Tidigare oralt paliperidon eller oralt risperidon kan sättas ut samtidigt som behandlingen med Palmeux sätts in. Hos vissa patienter kan en gradvis utsättning vara fördelaktig. Hos vissa patienter kan ett byte från högre orala paliperidondoser (t.ex. 9–12 mg om dagen) till gluteusmuskelinjektioner med Palmeux ge en lägre plasmaexponering under de första 6 månaderna efter bytet. Därför kan injektion i deltamuskeln övervägas som ett alternativ under de första 6 månaderna.

Byte från långtidsverkande risperidoninjektion till Palmeux

När patienterna ska byta från långtidsverkande risperidoninjektion administreras istället den inledande Palmeux-dosen vid tidpunkten för nästa inplanerade injektion. Palmeux ska sedan administreras en gång per månad. Insättningsdosregimen för den första veckan, innefattande de intramuskulära injektionerna (dag 1 respektive dag 8) som beskrevs i avsnitt 4.2 ovan, behövs inte.

Patienter som tidigare stabiliserats med olika doser av långtidsverkande risperidoninjektioner kan nå liknande steady-state-exponering för paliperidon vid underhållsbehandling med månatliga doser av Palmeux i enlighet med följande:

Doser av långtidsverkande risperidoninjektioner och Palmeux som krävs för att nå liknande paliperidonexponering vid steady-state	
Tidigare dos av långtidsverkande risperidoninjektion	Palmeux-injektion
25 mg varannan vecka	50 mg varje månad
37.5 mg varannan vecka	75 mg varje månad
50 mg varannan vecka	100 mg varje månad

Utsättning av antipsykotiska läkemedel ska göras i enlighet med lämplig produktinformation. Om Palmeux sätts ut måste dess depotegenskaper beaktas. Behovet av fortsatt läkemedelsbehandling av befintliga extrapyramidala symtom (EPS) bör utvärderas regelbundet.

Missade doser

Undvika missade doser

Det rekommenderas att den andra insättningsdosen av Palmeux ges en vecka efter den första dosen. För att undvika att en dos missas kan patienterna få den andra dosen 4 dagar före eller efter den dag

(dag 8) då den skulle ha administrerats. På samma sätt rekommenderas att den tredje injektionen och efterföljande injektioner efter insättningsregimen administreras en gång per månad. För att undvika att en månatlig dos missas kan patienterna få injektionen upp till 7 dagar före eller efter den dag i månaden då dosen den egentligen skulle ha administrerats.

Om det planerade datumet för den andra Palmeux-injektionen (dag 8 ± 4 dagar) missas, beror den rekommenderade nya behandlingsinledningen på hur lång tid som har gått sedan patienten fick den första injektionen.

Missad andra insättningsdos (< 4 veckor efter den första injektionen)

Om mindre än 4 veckor har gått sedan den första injektionen ska patienten få den andra injektionen på 100 mg i deltamuskeln så snart som möjligt. En tredje Palmeux-injektion på 75 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln ska administreras 5 veckor efter den första injektionen (oavsett tidpunkten för den andra injektionen). Därefter följer den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad andra insättningsdos (4-7 veckor efter den första injektionen)

Om det har gått 4 till 7 veckor sedan den första injektionen av Palmeux ska doseringen återupptas med två injektioner om 100 mg på följande sätt:

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt
2. en andra injektion i deltamuskeln en vecka senare
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad andra insättningsdos (> 7 veckor efter den första injektionen)

Om det har gått mer än 7 veckor sedan den första injektionen av Palmeux, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Palmeux ovan.

Missad månatlig underhållsdos (1 månad till 6 veckor)

Efter insättningen rekommenderas en månatlig injektionscykel för Palmeux. Om mindre än 6 veckor har gått sedan den sista injektionen ska den tidigare stabiliserade dosen administreras så snart som möjligt och sedan följas av injektioner en gång per månad.

Missad månatlig underhållsdos (> 6 veckor till 6 månader)

Om mer än 6 veckor har gått sedan den sista injektionen av Palmeux rekommenderas följande:

För patienter som är stabiliserade med doser på 25 till 100 mg

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt med samma dos som patienten tidigare var stabiliserad på
2. en andra injektion i deltamuskeln (samma dos) en vecka senare (dag 8)
3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

För patienter som är stabiliserade med 150 mg

1. en injektion i deltamuskeln så snart som möjligt med en dos på 100 mg
2. en andra injektion i deltamuskeln en vecka senare (dag 8) med en dos på 100 mg

3. därefter återupptas den normala cykeln med injektioner en gång per månad av 25 mg till 150 mg i antingen delta- eller gluteusmuskeln, beroende på den enskilde patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Missad månatlig underhållsdos (> 6 månader)

Om det har gått mer än 6 månader sedan den sista injektionen av Palmeux, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Palmeux ovan.

Särskilda populationer

Äldre

Effekt och säkerhet hos patienter som är äldre än 65 år har inte fastställts.

Dosrekommendationerna av Palmeux är i allmänhet desamma för äldre patienter med normal njurfunktion som för yngre vuxna patienter med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha försämrad njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas (se *Nedsatt njurfunktion* nedan för dosrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion).

Nedsatt njurfunktion

Palmeux har inte studerats systematiskt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80 ml/min) rekommenderas insättning av Palmeux med en dos på 100 mg på behandlingsdag 1 och sedan 75 mg en vecka senare. Båda doserna ska administreras i deltamuskeln. Den rekommenderade månatliga underhållsdosen är 50 mg med ett intervall på 25 till 100 mg beroende på patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil.

Palmeux rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Utifrån erfarenheterna med oralt paliperidon krävs inga dosjusteringar för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom paliperidon inte har studerats för patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet för sådana patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Palmeux hos barn och ungdomar < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Palmeux är endast avsett för intramuskulär administrering. Det får inte administreras på något annat sätt. Det ska injiceras långsamt, djupt in i deltamuskeln eller gluteusmuskeln. Varje injektion ska administreras av sjukvårdspersonal. Administreringen ska göras med en enda injektion. Dosen ska inte ges i delade injektioner.

Insättningsdoserna på dag 1 och dag 8 måste administreras i deltamuskeln för att terapeutiska koncentrationer snabbt ska kunna uppnås (se avsnitt 5.2). Efter den andra startdosen kan månatliga underhållsdoser administreras antingen i deltamuskeln eller i gluteusmuskeln. I händelse av smärta vid injektionsstället ska byte från gluteus- till deltainjektioner (och vice versa) övervägas om detta obehag blir stort för patienten (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas också att injektionerna alternerande ges i vänster och höger sida (se nedan).

För bruksanvisning och hantering av Palmeux, se bipacksedel (information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal).

Administrering i deltamuskeln

Rekommenderad nålstorlek för insättnings- och underhållsadministrering av Palmeux i deltamuskeln avgörs av patientens vikt. För patienter ≥ 90 kg, rekommenderas en 1½ tum, 22 gauge nål (38,1 mm x 0,72 mm). För patienter < 90 kg, rekommenderas en 1 tum, 23 gauge nål (25,4 mm x 0,64 mm). Deltamuskelinjektioner ska alterneras mellan de två deltamuskelnerna.

Administrering i gluteusmuskeln

Rekommenderad nålstorlek för underhållsadministrering av Palmeux i gluteusmuskeln är 1½ tum, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Administrering ska göras i den övre, yttre kvadranten av gluteusområdet. Gluteusmuskelinjektioner ska alterneras mellan de två gluteusmuskelnerna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot risperidon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning hos patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd

Palmeux ska inte användas för att behandla patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd när omedelbar symtomkontroll krävs.

QT-intervall

Försiktighet ska iaktas när paliperidon förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller en familjehistoria av QT-förlängning, och detta gäller också vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinase, har rapporterats uppträda vid behandling med paliperidon. Ytterligare kliniska tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom ska paliperidon sättas ut.

Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har associerats med induktion av tardiv dyskinesi. Detta tillstånd karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser som främst drabbar tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive paliperidon, övervägas.

Försiktighet bör iaktas hos patienter som får både psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och paliperidon samtidigt eftersom extrapyramidala symtom kan uppstå när ett eller båda läkemedlen justeras. Behandling med stimulantia bör sättas ut gradvis (se avsnitt 4.5).

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av Palmeux. Agranulocytos har rapporterats mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$ patienter) under uppföljning efter

marknadsföringsgodkännandet. Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättning av Palmeux ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antal vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer. Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal $< 1 \times 10^9/l$) ska avsluta behandlingen med Palmeux och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

Överkänslighetsreaktioner

Anafylaktiska reaktioner hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon har i sällsynta fall rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.1 och 4.8).

Om överkänslighetsreaktioner uppstår, avbryt användningen av Palmeux; sätt in allmän understödande behandling efter kliniskt behov och övervaka patienten tills tecken och symtom försvinner (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes, inklusive diabeteskoma och ketoacidosis, har rapporterats under behandling med paliperidon. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med Palmeux ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll.

Viktökning

Signifikant viktuppgång har rapporterats vid användning av Palmeux. Vikten ska kontrolleras regelbundet.

Användning hos patienter med prolaktinberoende tumörer

Studier av vävnadsodlingar tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Även om ingen tydlig association till administrering av antipsykotiska läkemedel ännu kunnat påvisas i kliniska och epidemiologiska studier, rekommenderas försiktighet till patienter med relevant sjukdomshistoria. Paliperidon ska användas med försiktighet till patienter med befintliga tumörer som kan vara prolaktinberoende.

Ortostatisk hypotoni

Paliperidon kan utlösa ortostatisk hypotoni hos vissa patienter, beroende på läkemedlets alfablockerande aktivitet.

Baserat på poolade data från tre placebokontrollerade, 6 veckor långa prövningar av orala depottabletter av paliperidon med fast dos (3, 6, 9 och 12 mg), har ortostatisk hypotoni rapporterats av 2,5 % av patienterna som behandlades med oral paliperidon, jämfört med 0,8 % av patienterna som behandlades med placebo. Palmeux ska användas med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt eller -ischemi, överledningsrubbnings), cerebrovaskulär sjukdom eller tillstånd som predisponerar för hypotoni (t.ex. dehydrering och hypovolemi).

Kramper

Palmeux ska användas med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna av paliperidon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför rekommenderas dosjusteringar för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Palmeux rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data tillgängliga för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C). Försiktighet rekommenderas om paliperidon ges till sådana patienter.

Äldre patienter med demens

Palmeux har inte studerats på äldre patienter med demens. Palmeux ska användas med försiktighet till äldre patienter med demens med riskfaktorer för stroke.

Den erfarenhet som nämns nedan för risperidon anses gälla även för paliperidon.

Totalmortalitet

I en metaanalys av 17 kontrollerade kliniska prövningar framkom att äldre patienter med demens som behandlades med andra atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol, olanzapin och quetiapin, hade ökad mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade patienter. Bland dem som behandlades med risperidon var mortaliteten 4 % jämfört med 3,1 % för placebo.

Cerebrovaskulära biverkningar

En omkring 3 gånger så stor risk för cerebrovaskulära biverkningar har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar med dementa patienter som behandlas med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol och olanzapin. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Läkare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av Palmeux till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens, eftersom båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med frekventa fall.

Priapism

Antipsykotiska läkemedel med alfaadrenerga blockerande effekter (inklusive risperidon) har rapporterats inducera priapism. Efter marknadsintroduktionen har priapism även rapporterats för oralt paliperidon, den aktiva metaboliten av risperidon. Patienter ska upplysas om att uppsöka akutsjukvård i de fall då priapism inte upphört inom 4 timmar.

Reglering av kroppstemperatur

Rubbningar av kroppens förmåga att sänka kroppstemperaturen har associerats med antipsykotiska läkemedel. Tillbörlig försiktighet förordas när Palmeux förskrivs till patienter som kommer att hamna i situationer som kan bidra till en höjning av kroppstemperaturen, t.ex. krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig medicinering med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för venös tromboembolism bör samtliga möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Palmeux och förebyggande åtgärder sätts in.

Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt har observerats i prekliniska studier med paliperidon. Denna effekt kan, om den uppträder hos människor, maskera tecken och symtom på överdosering av vissa läkemedel eller på tillstånd som tarmobstruktion, Reyes syndrom och hjärntumör.

Administrering

Försiktighet måste iakttas för att undvika oavsiktlig injektion av Palmeux i ett blodkärl.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg blockerande effekt, t.ex. Palmeux (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-adrenerg blockerande effekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet förordas vid förskrivning av Palmeux tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, t.ex. antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid), antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa andra antipsykotiska läkemedel och vissa malariamedel (t.ex. meflokin). Denna lista är endast indikativ och inte heltäckande.

Potential hos Palmeux att påverka andra läkemedel

Paliperidon förväntas inte ge upphov till några kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isozymer.

Mot bakgrund av de primära CNS-effekterna hos paliperidon (se avsnitt 4.8), ska Palmeux användas med försiktighet då det ges i kombination med andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, etc. eller alkohol.

Paliperidon kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister. Om denna kombination bedöms som nödvändig, i synnerhet i slutskedet av Parkinsons sjukdom, ska var och en av behandlingarna förskrivas i lägsta effektiva dos.

På grund av läkemedlets potential att inducera ortostatisk hypotoni (se avsnitt 4.4), kan en additiv effekt observeras när Palmeux administreras tillsammans med andra terapeutiska medel som har sådan potential t.ex. andra antipsykotika samt tricykliska antidepressiva läkemedel.

Försiktighet rekommenderas om paliperidon används i kombination med andra läkemedel som är kända att sänka kramptröskeln (t.ex. fenotiaziner eller butyrofenoner, tricykliska antidepressiva eller SSRI, tramadol, meflokin, etc.).

Samadministrering av orala depottabletter av paliperidon vid steady-state (12 mg en gång dagligen) med depottabletter av natriumvalproat (500 mg till 2 000 mg en gång dagligen) påverkade inte de farmakokinetiska egenskaperna hos valproat.

Inga interaktionsstudier har utförts för Palmeux och litium, men en farmakokinetisk interaktion är inte trolig.

Potential hos andra läkemedel att påverka Palmeux

Studier *in vitro* tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 i ytterst liten omfattning kan vara involverade i metabolismen av paliperidon, men det finns inga indikationer varken *in vitro* eller *in vivo* på att dessa isoenzymer spelar någon betydelsefull roll i paliperidons metabolism. Samtidig tillförsel av oralt paliperidon och paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, visade ingen kliniskt signifikant effekt på paliperidons farmakokinetik.

Samadministrering av en oral depotberedning av paliperidon en gång dagligen och karbamazepin 200 mg två gånger dagligen orsakade en minskning på ca 37 % av medelvärdet för C_{max} och AUC av paliperidon vid steady-state. Denna minskning orsakas till största delen av en ökning på 35 % av paliperidons renala clearance, vilket troligen beror på att karbamazepin inducerar renalt P-gp. En obetydlig minskning av mängden aktiv substans som utsöndras oförändrad i urinen tyder på att effekten på paliperidons CYP-metabolism eller biotillgänglighet vid samtidig administrering av karbamazepin var liten. En större minskning av plasmakoncentrationen av paliperidon skulle kunna ses vid högre doser av karbamazepin. Vid insättning av karbamazepin ska dosen av Palmeux utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättning av karbamazepin, då dosen av Palmeux ska utvärderas och sänkas vid behov.

Samadministrering av en engångsdos av en oral depottablett av paliperidon 12 mg med depottabletter av natriumvalproat (två 500 mg tabletter en gång dagligen) ledde till ca 50 % ökning av paliperidons C_{max} och AUC. Detta beror troligen på ökad oral absorption. Eftersom ingen effekt på systemisk clearance observerades förväntas inte någon signifikant interaktion mellan depottabletter av natriumvalproat och intramuskulära injektioner av Palmeux. Denna interaktion har inte studerats med Palmeux.

Samtidig användning av Palmeux och risperidon eller med oralt paliperidon

Eftersom paliperidon är den huvudsakliga aktiva metaboliten av risperidon ska försiktighet iakttas när Palmeux administreras samtidigt med risperidon eller med oralt paliperidon under längre perioder. Säkerhetsdata avseende samtidig användning av Palmeux med andra antipsykotika är begränsade.

Samtidig användning av Palmeux och psykostimulantia

Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med paliperidon kan leda till extrapyramidala symtom om den ena eller båda behandlingarna förändras (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med paliperidon saknas. Intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat och oralt administrerat paliperidon var inte teratogent i djurstudier, men andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter har observerats (se avsnitt 5.3). Nyfödda som har exponerats för paliperidon under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningsymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant. Palmeux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Paliperidon passerar över i bröstmjolk i sådan omfattning att effekter på det ammade spädbarnet är sannolika om terapeutiska doser ges till den ammande kvinnan. Palmeux ska inte användas under amning.

Fertilitet

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paliperidon kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet för Palmeux har fastställts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar var sömnlöshet, huvudvärk, ångest, övre luftvägsinfektion, reaktion vid administreringsstället, parkinsonism, viktökning, akatysi, agitation, sedation/somnolens, illamående, förstoppning, yrsel, muskuloskeletal smärta, takykardi, tremor, buksmärta, kräkningar, diarré, fatigue och dystoni. Av dessa föreföll akatysi och sedation/somnolens vara dosberoende.

Biverkningstabell

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats för paliperidon, sorterade på frekvenskategori uppskattad från kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. Följande termer och frekvenser används: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10\ 000$) och *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem-klass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Infektioner och infestationer		övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, influensa	lunginflammation, bronkit, luftvägsinfektion, sinusit, cystit, öroninfektion, tonsillit, onykomykos, cellvävsinflammation	ögoninfektion, akarodermatit, subkutan abscess	
Blodet och lymfsystemet			minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi	neutropeni, förhöjt eosinofilantal	agranulocytos
Immunsystemet			överkänslighet		anafylaktisk reaktion

Endokrina systemet		hyperprolaktinemi ^b		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen	
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktökning, viktninskning, minskad aptit	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemi, ökad aptit, anorexi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt blodkolesterol	diabetisk ketoacidosis, hypoglykemi, polydipsi	vattenförgiftning
Psykiska störningar	sömlöshet ^c	agitation, depression, ångest	sömnstörning, mani, minskad libido, nervositet, mardrömmar	katatoni, förvirring, somnambulism, känslomässig avtrubning, anorgasmi	sömnrelaterad ätstörning
Centrala perifer nervsystemet		parkinsonism ^c , akatisi ^c , sedation/somnolens, dystoni ^c , yrsel, dyskinesi ^c , tremor, huvudvärk	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner ^e , balansstörning, koordinations-svårigheter	diabeteskoma, huvudtremor
Ögon			dimsyn, konjunktivit, torra ögon	glaukom, ögonrörelsestörning, ögonrullningar, fotofobi, ökat tårflöde, okulär hyperemi	Floppy Iris Syndrome (intraoperative)
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		takykardi	atrioventrikulärt block, överledningsrubbnin g ar, förlängt QT-intervall vid EKG, postural ortostatiskt takykardisyndrom, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	förmaksflimmer, sinusarytmi	
Blodkärl		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni	venös trombos, flushing	lungemboli, ischemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta, nästäppa	dyspné, täpphet i luftvägarna, pipande och väsande andning, faryngolaryngeal	sömnapné-syndrom, lungstas, biljud	hyperventilering, aspirations-pneumoni, dysfoni

			smärta, epistaxis		
Magtarmkanalen		buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, tandvärk	bukobehag, gastroenterit, dysfagi, muntorrhet, flatulens	pankreatit, svullen tunga, fecesinkontinens, fekalom, keilit	Tunntarmsobstruktion, ileus
Lever och gallvägar		transaminasökning	gammaglutamyltransferasökning, leverenzymökning		gulsot
Hud och subkutan vävnad			urtikaria, pruritus, utslag, alopeci, eksem, torr hud, erytem, akne	läkemedelsutslag, hyperkeratos, mjäll	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, missfärgning av hud, seborroisk dermatit
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatin-fosfokinas i blod, muskelspasmer, ledstelhet, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys, ledsvullnad	onormal hållning
Njurar och urinvägar			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		amenorré, galaktorré	erektil dysfunktion, ejakulationsstörning, menstruationsstörning ^c , gynekomasti, sexuell dysfunktion, bröstsmärta	bröstobehag, mjölkstockning, bröstförstoring, vaginal flytning	priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		pyrexia, asteni, fatigue, reaktion vid injektionsstället	ansiktsödem, ödem ^c , ökad kroppstemperatur, onormal gång, bröstkorgssmärta, obehag i bröstkorgen, sjukdomskänsla, induration	hypotermi, frossa, törst, utsättningsyndrom, abscess vid injektionsstället, cellulit vid injektionsstället, cysta vid injektionsstället, hematoma vid injektionsstället	minskad kroppstemperatur, nekros vid injektionsstället, sår vid injektionsstället
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			fall		

^a Frekvensen för dessa biverkningar faller under kategorin "ingen känd frekvens" eftersom de inte observerades i kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. De härrörde antingen från spontanrapporter efter marknadsintroduktion och frekvensen kan därmed inte fastställas, eller så härrörde de från data från kliniska

prövningar och/eller rapporter efter marknadsintroduktion med risperidon (oavsett beredning) eller oralt paliperidon.

^b Avser ”Hyperprolaktinemi”, se nedanför.

^c Avser ”Extrapyramidala symtom”, se nedanför.

^d I placebo-kontrollerade, pivotala kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,32% av de Palmeux-behandlade individerna, jämfört med en andel på 0,39% i placebogruppen. Total incidens i alla kliniska prövningar var 0,65% för alla individer som behandlats med paliperidonpalmitat.

^e **Sömlöshet innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** Grand mal-kram. **Ödem innefattar:** generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem. **Menstruationsstörning innefattar:** fördröjd menstruation, oregelbunden mens, oligomenorré.

Biverkningar noterade för beredningar med risperidon

Eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon är biverkningsprofilen för dessa läkemedel (både orala och injicerbara formuleringar) relevanta för varandra.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Anafylaktisk reaktion

Efter marknadsintroduktionen av paliperidon injektion har i sällsynta fall en anafylaktisk reaktion rapporterats hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Den vanligast rapporterade biverkningen relaterad till injektionsstället var smärta. De flesta av dessa reaktioner rapporterades vara lindriga till måttliga. Subjektiva bedömningar av smärta vid injektionsstället på en VAS-skala tenderade att minska i frekvens och intensitet över tid i samtliga fas 2- och 3-studier med Palmeux. Injektioner i deltamuskeln uppfattades som något mer smärtsamma än motsvarande injektioner i gluteusmuskeln. Andra reaktioner vid injektionsstället var i de flesta fall lindriga och utgjordes av bland annat förhårdnader (vanligt), pruritus (mindre vanligt) och knutor (sällsynt).

Extrapyramidala symtom (EPS)

EPS inkluderar en poolad analys av följande termer: parkinsonism (inkluderar salivhypersekretion, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk vilotremor), akatysi (inkluderar akatysi, rastlöshet, hyperkinesi och restless legs-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni (innefattar: dystoni, hypertoni, tortikollis, ofrivilliga muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, spasm i ansiktet, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus) och tremor. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symptom är inkluderade vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung.

Viktökning

I en 13 veckor lång studie med insättningsdosen på 150 mg förelåg en dosberoende trend för den andel individer som uppvisade en onormal viktuppgång på $\geq 7\%$, med 5 % incidens i placebogruppen jämfört med 6 %, 8 % och 13 % i de grupper som fick paliperidon injektion i doser om 25 mg, 100 mg respektive 150 mg.

Under den 33 veckor långa öppna övergångs/underhållsperioden i en prövning för att långsiktigt förebygga återfall, uppfyllde 12 % av de paliperidon injektion-behandlade patienterna detta kriterium (viktuppgång på $\geq 7\%$ från dubbelblindningsfas till slutpunkt). Medelvärdet (SA) av viktförändringen från baslinjen i den öppna delen var + 0,7 (4,79) kg.

Hyperprolaktinemi

I kliniska prövningar observerades medianökningar av serumprolaktin hos patienter av båda könen som fick paliperidon injektion. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer (t.ex. amenorré, galaktorré, menstruella rubbningar, gynekomasti) rapporterades för totalt < 1 % av patienterna.

Klasseffekter

QT-förlängning, ventrikelarytmier (ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi), plötslig oförklarad död, hjärtstopp och torsade de pointes kan uppträda vid behandling med antipsykotika.

Fall av venös tromboembolism, inkluderande fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats för antipsykotiska läkemedel (med okänd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

I allmänhet är de tecken och symtom som kan förväntas, de som orsakas av att paliperidons kända farmakologiska effekter blir för stora, dvs. dåsighet och sederig, takykardi och hypotoni, QT-förlängning samt extrapyramidala symtom. Torsade de pointes och ventrikelflimmer har rapporterats för en patient i samband med överdosering av oralt paliperidon. I fråga om akut överdosering ska man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

Behandling

Man ska även väga in läkemedlets depotkaraktär och paliperidons långa elimineringshalveringstid när man tar ställning till patientens behandlingsbehov och återhämtning. Det finns ingen specifik antidot för paliperidon. Generella understödjande åtgärder ska sättas in. Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation.

Kardiovaskulär övervakning ska påbörjas omedelbart och ska innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX13

Palmeux innehåller en racemisk blandning av (+)- och (-)-paliperidon.

Verkningsmekanism

Paliperidon är en selektiv blockerare av monoamineffekter och har farmakologiska egenskaper som skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptika. Paliperidon binder starkt till serotonerga 5-HT₂-och dopaminerga D₂-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa-1-adrenerga receptorer och, i mindre utsträckning, H₁-histaminerga och alfa-2-adrenerga receptorer. Den farmakologiska aktiviteten hos (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon är kvalitativt och kvantitativt likartad.

Paliperidon är inte bundet till kolinerga receptorer. Även om paliperidon är en stark D₂-antagonist, vilket anses mildra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar medlet mindre katalepsi och försämrar de motoriska funktionerna i mindre utsträckning än traditionella neuroleptika. Dominerande central serotoninantagonism kan minska paliperidons tendens att orsaka extrapyramidala biverkningar.

Klinisk effekt

Akut behandling av schizofreni

Effekten av paliperidon injektion vid akut behandling av schizofreni fastställdes i fyra korta (en på 9 veckor och tre på 13 veckor), dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier med fast dos hos vuxna slutenvårdspatienter med akut återfall som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. De fasta doserna av paliperidon injektion gavs i dessa studier på dag 1, 8 och 36 i den 9 veckor långa studien och i de 13 veckor långa studierna även på dag 64. Inga ytterligare, kompletterande orala antipsykotika behövdes under den akuta behandlingen av schizofreni med paliperidon injektion. Det primära effektmåttet definierades som en minskning av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) såsom visas i tabellen nedan. PANSS är en validerad skattningsskala, bestående av fem faktorer, som används för att utvärdera positiva symtom, negativa symtom, desorganiserat tankemönster, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression. Funktion utvärderades med hjälp av PSP-skalan (Personal and Social Performance scale). PSP är en validerad skala där läkare bedömer patientens personliga och sociala funktion inom fyra områden: socialt värdefulla aktiviteter (arbete och studier), personliga och sociala relationer, förmågan att ta hand om sig själv samt störande och aggressiva beteenden.

I en 13 veckor lång studie (n = 636) som jämförde tre fasta doser av paliperidon injektion (inledande deltamuskelinjektion på 150 mg följt av 3 gluteus- eller deltadoser på antingen 25 mg/4 veckor, 100 mg/4 veckor eller 150 mg/4 veckor) med placebo förbättrade samtliga paliperidon injektion-doser den totala PANSS-poängen mer än placebo. I denna studie uppvisade både behandlingsgruppen 100 mg/4 veckor och 150 mg/4 veckor, men inte gruppen 25 mg/4 veckor, statistiskt signifikant förbättring av PSP-poäng jämfört med placebo. Dessa resultat stöder att effekt erhålls över hela behandlingsperioden och förbättring i PANSS-poäng och observerades så tidigt som dag 4, med signifikant skillnad från placebo i 25 mg- och 150 mg- paliperidon injektion-grupperna på dag 8.

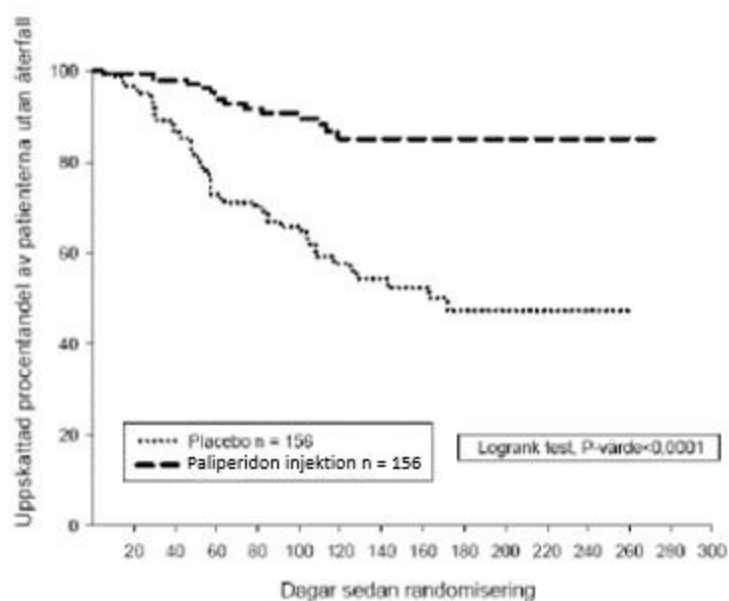
Resultaten från de övriga studierna gav statistiskt signifikanta resultat till fördel för paliperidon injektion, förutom för 50 mg-dosen i en studie (se tabellen nedan).

Totalpoäng på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) – förändring från baslinjevärdet till effektmått LOCF för studierna R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 och R092670-PSY-3007: analysset för primär effekt					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Medelvärde vid baslinjen (SA)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4
Medelförändring (SA)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	(11,70)
p-värde (mot placebo)	--	0,034		< 0,001	-13,2
					(18,48)
					< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30

Medelvärde vid baslinjen (SA)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2
Medelförändring (SA)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	(11,72)
p-värde (mot placebo)	--		0,193	0,019	-5,5 (19,78)
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Medelvärde vid baslinjen (SA)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Medelförändring (SA)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-värde (mot placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Medelvärde vid baslinjen (SA)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Medelförändring (SA)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-värde (mot placebo)	--		0,001	< 0,0001	
* För studie R092670-PSY-3007 gavs en insättningsdos på 150 mg till alla patienter i paliperidon injektion-behandlingsgrupperna på dag 1, varefter dosregimen för respektive grupp följdes. Observera: negativ förändring av poängen innebär förbättring.					

Upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni

Paliperidon injektions effektivitet att upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni fastställdes i en lång, dubbelblind, placebokontrollerad studie med flexibla doser omfattande 849 vuxna patienter (ej äldre) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. I studien ingick en 33 veckor lång, öppen fas av akut behandling och stabilisering, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas för observation av återfall samt en 52 veckor lång öppen förlängningsperiod. I denna studie gavs paliperidon injektion-doser på 25, 50, 75 och 100 mg månatligen; 75 mg-dosen tilläts endast i den 52 veckor långa öppna förlängningsdelen av studien. Patienterna fick initialt flexibla doser (25-100 mg) av paliperidon injektion under en 9 veckor lång övergångsperiod, vilken följdes av en 24 veckor lång underhållsperiod där patienternas PANSS-poäng skulle vara ≤ 75 . Dosjusteringar tilläts endast i de första 12 veckorna av underhållsperioden. Totalt 410 stabiliserade patienter randomiserades till att antingen få paliperidon injektion (genomsnittlig behandlingstid 171 dagar [intervall 1 dag till 407 dagar]) eller placebo (genomsnittlig behandlingstid 105 dagar [intervall 8 dagar till 441 dagar]) fram tills de fick ett återfall av schizofrenisymtomen i den dubbelblinda fasen med varierande längd. Prövningen avbröts i förtid på grund av effektskäl eftersom man observerade en signifikant längre tid fram till återfall ($p < 0,0001$, figur 1) hos patienterna som behandlades med paliperidon injektion jämfört med dem som fick placebo (riskkvot (hazard ratio) = 4,32; 95 % KI: 2,4-7,7).



Figur 1: Kaplan-Meier-diagram av tid till återfall – Interimsanalys (interimsanalysset för intent-totreat)

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Paliperidon injektion för alla grupper av den pediatrika populationen för schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Paliperidonpalmitat är palmitatesterprodragen av paliperidon. På grund av paliperidonpalmitats extremt låga vattenlöslighet, löser det sig långsamt efter en intramuskulär injektion innan det hydrolyseras till paliperidon och tas upp av den systemiska cirkulationen. Efter en engångsdos stiger plasmakoncentrationerna av paliperidon gradvis för att nå den högsta plasmakoncentrationen vid en median- T_{max} på 13 dagar. Frisättningen av den aktiva substansen startar så tidigt som dag 1 och varar under minst 4 månader.

Efter en intramuskulär engångsdos (25-150 mg) i deltamuskeln, observerades i genomsnitt 28 % högre C_{max} jämfört med en injektion i gluteusmuskeln. De två intramuskulära insättningsdoserna i deltamuskeln på 150 mg på dag 1 och 100 mg på dag 8 bidrar till att terapeutiska koncentrationer snabbt kan uppnås. Paliperidon injektions frisättningsprofil samt dosregimen gör att terapeutiska koncentrationer kan upprätthållas över tid. Den totala paliperidonexponeringen efter paliperidon injektion-administrering var dosproportionell över dosintervallet 25-150 mg och mindre än dosproportionell för C_{max} för doser som översteg 50 mg. Medelvärde vid steady state för förhållandet mellan högsta och lägsta koncentration för en paliperidon injektion-dos på 100 mg var 1,8 efter administrering i gluteusmuskeln och 2,2 efter administrering i deltamuskeln. Det synbara medianvärdet för paliperidons halveringstid efter administrering av paliperidon injektion i dosintervallet 25-150 mg varierade från 25 till 49 dagar.

Den absoluta biotillgängligheten av paliperidonpalmitat efter administrering av Palmeux är 100 %.

Efter administrering av paliperidonpalmitat interkonverterar (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon och når ett förhållande mellan AUC (+) och (-) på ungefär 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindningsgraden för racemiskt paliperidon är 74 %.

Metabolism och eliminering

En vecka efter administrering av en oral engångsdos på 1 mg ¹⁴C-märkt paliperidon med omedelbar frisättning hade 59 % av dosen utsöndrats oförändrad i urinen, vilket visar att paliperidon inte metaboliseras i levern i någon större utsträckning. Ungefär 80 % av den tillförda radioaktiviteten återfanns i urinen och 11 % i feces. Fyra metabola vägar har identifierats *in vivo*, men ingen av dem svarar för mer än 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering och bensisoxazolklyvning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns inga belägg *in vivo* för att dessa isoenzymer spelar någon betydande roll för paliperidons metabolism. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga märkbara skillnader i skenbar clearance av paliperidon efter administrering av oralt paliperidon mellan snabba och långsamma metaboliserare av CYP2D6-substrat. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att paliperidon inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5.

In vitro-studier har visat att paliperidon är ett P-gp-substrat och en svag hämmare av P-gp i höga koncentrationer. Inga *in vivo*-data finns att tillgå och den kliniska relevansen är inte känd.

Långtidsverkande injektioner av paliperidonpalmitat jämfört med orala depotberedningar av paliperidon

Paliperidon injektion har utformats för att frisätta paliperidon under en månad medan orala depotberedningar av paliperidon administreras dagligen. Insättningsregimen för paliperidon injektion (150 mg/100 mg i deltamuskeln på dag 1/dag 8) har utarbetats för att snabbt nå steady-statekoncentrationer av paliperidon när behandlingen inleds utan att behöva använda orala komplement.

Generellt sett var de totala plasmanivåerna vid insättning av paliperidon injektion inom samma exponeringsintervall som observerats med depottablett paliperidon 6-12 mg. Användningen av insättningsregimen för paliperidon injektion möjliggjorde att patienterna låg i samma exponeringsintervall som med depottablett paliperidon 6-12 mg även vid de lägsta koncentrationerna dagen före dosering (dag 8 och dag 36). På grund av skillnaden i medianvärdet hos de farmakokinetiska profilerna för de två läkemedlen ska försiktighet iaktas när man gör direkta jämförelser av deras farmakokinetiska egenskaper.

Nedsatt leverfunktion

Paliperidon metaboliseras inte i någon större utsträckning i levern. Även om Palmeux inte har studerats för patienter med nedsatt leverfunktion, krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. I en studie av oralt paliperidon hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var plasmakoncentrationerna av fritt paliperidon liknande dem hos friska individer. Paliperidon har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Distribution av en engångsdos oralt paliperidon 3 mg depottablett studerades hos individer med varierande grad av njurfunktion. Elimineringen av paliperidon minskade med minskande beräknad kreatininclearance. Totalclearance av paliperidon var minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion med i genomsnitt 32 % vid lätt (kreatininclearance [CrCl] = 50 till < 80 ml/min), 64 % vid måttligt (CrCl = 30 till < 50 ml/min) och 71 % vid gravt (CrCl = < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, vilket motsvarar en genomsnittlig ökning av exponering (AUC_{inf}) på 1,5, 2,6 respektive 4,8 gånger jämfört med hos friska individer. Utifrån ett begränsat antal observationer av användning av Palmeux hos

individer med lätt nedsatt njurfunktion samt farmakokinetiska simuleringar, rekommenderas en reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakokinetisk populationsanalys visade inte på några farmakokinetiskt åldersrelaterade skillnader.

Kroppsmasseindex (BMI)/kroppsvikt

Farmakokinetiska studier med paliperidonpalmitat har påvisat något lägre (10-20 %) plasmakoncentrationer av paliperidon hos patienter som är överviktiga eller obesa jämfört med normalviktiga patienter (se avsnitt 4.2).

Etnicitet

Farmakokinetiska populationsanalyser från studier med oralt paliperidon gav inga belägg för etnicitetsrelaterade skillnader i paliperidons farmakokinetik efter administrering av Palmeux.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan kvinnor och män.

Rökstatus

Baserat på *in vitro*-studier där man använt humana leverenzymen utgör paliperidon inte något substrat för CYP1A2, varför rökning inte bör ha någon effekt på paliperidons farmakokinetik. Rökningens effekt på paliperidons farmakokinetik studerades inte för Palmeux. En farmakokinetisk populationsanalys baserad på data med orala depottabletter av paliperidon visade något lägre exponering för paliperidon hos rökare jämfört med icke-rökare. Det är osannolikt att denna skillnad skulle vara av klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av allmäntoxicitet efter intramuskulära injektioner av paliperidonpalmitat (formuleringen för användning en gång per månad) och oralt administrerat paliperidon hos råttor och hundar visade i huvudsak farmakologiska effekter, såsom sedering och prolaktinmedierade effekter på bröstkörtlar och genitalier. Hos djur som behandlades med paliperidonpalmitat observerades inflammatoriska reaktioner vid det intramuskulära injektionsstället. Enstaka abscesser observerades.

I reproduktionsstudier på råttor med oralt risperidon, vilket i stor utsträckning omvandlas till paliperidon hos råttor och människor, sågs minskad födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Inga embryotoxiska effekter eller missbildningar har observerats efter intramuskulär administrering av paliperidonpalmitat till dräktiga råttor upp till den högsta dosen (160 mg/kg/dag), vilket motsvarar 4,1 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 150 mg. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman.

Paliperidonpalmitat och paliperidon var inte gentoxiska. I karcinogenicitetsstudier med oralt risperidon hos råttor och möss observerades öknings av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Den karcinogena potentialen av intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat utvärderades i råttor. Det förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenokarcinom hos råtthonor vid doserna 10, 30 och 60 mg/kg/månad. Hos råtthanor förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenom och -karcinom vid doserna 30 och 60 mg/kg/månad, vilket motsvarar 1,2 respektive 2,2 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 150 mg. Dessa tumörer kan relateras till förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i termer av risker för människor är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20
Makrogol
Citronsyramonohydrat
Dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (cyklisk-olefin-sampolymer) med kolvpropp, backstopp och ändpropp (klorobutylgummi) med en 22 G, 1½ tum säkerhetskanyl och en 23 G, 1 tum säkerhetskanyl.

Förpackningsstorlekar:
Förpackningen innehåller 1 förfylld spruta och 2 kanyler.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
D04 RD68 Dublin 4
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37258, 37259, 37260, 37261, 37262

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN 04.09.2023