

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paliperidone ratiopharm 25 mg injektioneste, depotsuspensio
Paliperidone ratiopharm 50 mg injektioneste, depotsuspensio
Paliperidone ratiopharm 75 mg injektioneste, depotsuspensio
Paliperidone ratiopharm 100 mg injektioneste, depotsuspensio
Paliperidone ratiopharm 150 mg injektioneste, depotsuspensio

Hoidon aloituspakkaus

Paliperidone ratiopharm 150 mg ja Paliperidone ratiopharm 100 mg injektioneste, depotsuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JANIIDEN MÄÄRÄT

Paliperidone ratiopharm 25 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia määrän, joka vastaa 25 mg paliperidonia.

Paliperidone ratiopharm 50 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia määrän, joka vastaa 50 mg paliperidonia.

Paliperidone ratiopharm 75 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia määrän, joka vastaa 75 mg paliperidonia.

Paliperidone ratiopharm 100 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia määrän, joka vastaa 100 mg paliperidonia.

Paliperidone ratiopharm 150 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia määrän, joka vastaa 150 mg paliperidonia.

Hoidon aloituspakkaus

Paliperidone ratiopharm 100 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia määrän, joka vastaa 100 mg paliperidonia.

Paliperidone ratiopharm 150 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia määrän, joka vastaa 150 mg paliperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Paliperidonihoido 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

keskivaikeita ja potilas tarvitsee pitkävaikutteisina injektioina annettavaa hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm 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 Paliperidone ratiopharm -hoitoon

Paliperidone ratiopharm -hoito pitää aloittaa kohdan 4.2 alussa kuvatulla tavalla. Jos potilaan tila on saatu aiemmin vakaaksi paliperidonidepottablettien eri annoksilla, kuukausittaisessa Paliperidone ratiopharm -ylläpito-hoidossa voidaan saavuttaa injektioilla samankaltainen vakaan tilan paliperidonipitoisuus. Seuraavassa esitetään samankaltaisen vakaan tilan pitoisuuden saavuttamiseen tarvittavat Paliperidone ratiopharm -ylläpitoannokset:

Samankaltaisen paliperidoniantistukseen ylläpito-hoidossa tarvittavat paliperidonidepottabletti- ja Paliperidone ratiopharm -annokset	
Aiempi paliperidonidepottablettiannos	Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -hoito aloitetaan. Joillekin potilaille saattaa olla hyötyä lääkityksen lopettamisesta vähitellen. Joillakin potilailla, jotka siirtyvät suuremmista suun kautta otettavista paliperidoniantistuksista (esim. 9–12 mg vuorokaudessa) pakaralihakseen annettaviin Paliperidone ratiopharm -injektioihin, voi plasman paliperidonipitoisuus jäädä alhaisemmaksi 6 kuukaudeksi hoidon vaihtamisen jälkeen. Tämän vuoksi voidaan harkita injektioiden antamista vaihtoehtoisesti hartialihakseen ensimmäisten 6 kuukauden ajan.

Siirtyminen risperidonidepotinjektioista Paliperidone ratiopharm -hoitoon

Kun potilas siirtyy Paliperidone ratiopharm -hoitoon injektiona annettavasta pitkävaikutteisesta risperidonista, Paliperidone ratiopharm -hoito aloitetaan seuraavan suunnitellun injektion antoajankohtana. Tämän jälkeen Paliperidone ratiopharm -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 pitoisuus voidaan saavuttaa kuukausittain annettavien Paliperidone ratiopharm -ylläpitoannosten avulla seuraavasti:

Risperidonidepotinjektioiden ja Paliperidone ratiopharm -injektioiden tarvittavat annokset, joilla saavutetaan vastaavat paliperidonin vakaan tilan pitoisuudet	
Aiempi risperidonidepotinjektioannos	Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -hoito lopetetaan, sen pitkäkestoinen vaikutus on otettava huomioon. Lääkityksen tarvetta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

Annoksen unohtuminen

Annoksen unohtumisen välttäminen

Toinen Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -injektioista on kulunut yli 7 viikkoa, hoito aloitetaan siten kuin Paliperidone ratiopharm -hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (1 kuukaudesta 6 viikkoon)

Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm -injektiosta on kulunut yli 6 kuukautta, hoito aloitetaan siten kuin Paliperidone ratiopharm -hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Paliperidone ratiopharm -injektioiden 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

Paliperidoni-injektiota ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 – < 80 ml/min), Paliperidone ratiopharm -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.

Paliperidone ratiopharm -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).

Pediatriiset potilaat

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

Antotapa

Paliperidone ratiopharm on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen. Sitä ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Valmiste injisoidaan hitaasti syväälle 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).

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

Anto hartialihakseen

Paliperidone ratiopharm -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 Paliperidone ratiopharm annetaan pakaralihakseen ylläpitohoitona, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Valmiste injisoidaan pakaralihakseen ylä-ulkoneeljännekseen. 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

Paliperidone ratiopharm -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 myoglobiuriaa (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. metyylifenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkehoitoa säädettyäessä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu paliperidoni-injektion 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 Paliperidone ratiopharm -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), Paliperidone ratiopharm -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, Paliperidone ratiopharm -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

Paliperidonihoidon 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. Paliperidonihoidon 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

Paliperidoni-injektion käytön yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

Käyttö potilaille, joilla on prolaktiini-riippuvaisia kasvaimia

Kudosviljelmissä 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 voi olla merkitystä potilaan aiempien sairauksien vuoksi. Paliperidonihoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on kasvain, joka saattaa olla prolaktiini-riippuva.

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. Paliperidonia 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

Paliperidonihoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai jos hänellä on jokin muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonipitoisuudet plasmassa nousevat tavallista korkeammiksi, joten lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan säädettyä. Paliperidonihoidon 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

Paliperidonia ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Paliperidonihoidossa 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 riskiä noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta.

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin on punnittava riskejä hyötyihin nähden määrätessään paliperidonia Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville potilaille, 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, eli risperidonin aktiivisen metaboliitin, on ilmoitettu aiheuttaneen priapismia. Potilasta on kehotettava 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 paliperidonia 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 paliperidonihoidon aloittamista sekä hoidon aikana; ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Antiemeettinen vaikutus

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

Antotapa

Paliperidone ratiopharm -injektion antamista vahingossa verisuoneen on vältettävä tarkoin.

IFIS-oireyhtymä

Alfa-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkevalmisteilla, kuten paliperidonilla hoidetuilla 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-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkevalmisteiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekemälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1a-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 paliperidonia 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.

Paliperidone ratiopharm -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), paliperidonia 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 paliperidoni 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 kouristuskyynystä (fentiatsiinit tai butyrofenonit, trisykliset masennuslääkkeet tai serotoniinin takaisinoton estäjät, tramadoli, meflokiini, jne.).

Paliperidonia sisältävien depottablettien (12 mg kerran päivässä) käyttö yhdessä valproaattia sisältävien depottablettien (500–2000 mg kerran päivässä) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Paliperidonin ja litiumin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta farmakokineettisten yhteisvaikutusten esiintyminen ei ole todennäköistä.

Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset Paliperidone ratiopharm -valmisteseen

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että CYP2D6 ja CYP3A4 saattavat osallistua vähäisessä määrin

paliperidonin metaboliaan, 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 pieneminen 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-metaboliaan tai biologiseen hyötyosuuteen karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Suuremmat karbamatsepiiniannokset saattavat pienentää paliperidonin pitoisuutta plasmassa enemmän. Kun karbamatsepiinihoito aloitetaan, Paliperidone ratiopharm -annostus on tarkistettava ja annosta on tarvittaessa suurennettava. Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, Paliperidone ratiopharm -annostus on myös tarkistettava ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

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

Paliperidone ratiopharm -valmisteen samanaikainen käyttö risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa

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

Paliperidone ratiopharm -valmisteen samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

Psykostimulanttien (esim. metyyylifenidaatin) 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 pimitaatti 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. Vastasyntyneillä on raportoitu agitaatiota, hypertoniaa, hypotoniaa, vapinaa, uneliaisuutta, hengitysvaikeuksia tai syömiseen liittyviä häiriöitä. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. Paliperidone ratiopharm -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Paliperidoni erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annettusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imetettävälle lapselle. Paliperidone ratiopharm -valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paliperidonilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska keskushermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtyminen, näön sumeneminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes hänen yksilöllinen herkyytensä Paliperidone ratiopharm -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 paliperidonipalmitaatilla 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, keuhkoputkentulehdus, hengitystieinfektio, sinuiitti, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti	silmätulehdus, akarodermatiitti, ihonalainen absessi	

Veri ja imukudos			vähentynyt valkosolumäärä, trombosytopenia, anemia	neutropenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä	agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys		anafylaktinen reaktio
Umpieritys		hyperprolaktinemia ^b		antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsaan	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemia, lisääntynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, suurentunut veren kolesteroli-pitoisuus	diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia	vesimyrkytystila
Psyykkiset häiriöt	unettomuus ^e	agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuolivietti, hermostuneisuus, painajaiset	katatonia, sekavuustila, unissakävely, tunnetilojen latistuminen, anorgasmia	unenaikainen syömishäiriö
Hermosto		parkinsonismi ^f , akatisia ^e , sedaatio/uneliaisuus, dystonia ^e , heitehuimaus, pakkoliikkeet ^e , vapina, päänsärky	tardiivi dyskinesia, pyörtyminen, psykomotorinen hyperaktiivisuus, asentohuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesia	maligni neuroleptioireyhtymä, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, alentunut tajunnantaso, kouristukset ^e , tasapainohäiriöt, koordinaatiokyvyn häiriöt	diabeettinen kooma, pään vapina

Silmät			näön sumeneminen, sidekalvotulehdus, kuivat silmät	glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmien verekkyyys	IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu		
Sydän		takykardia	eteis-kammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardia-oireyhtymä, bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys	eteisvärinä, sinusarytmia	
Verisuonisto		hypertensio	hypotensio, ortostaattinen hypotensio	laskimotromboosi, punastelu	keuhkoembolia, iskemia
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		yskä, nenän tukkoisuus	hengenahtistus, hengitysteiden verentungos, hengityksen vinkuminen, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto	uniapnea-oireyhtymä, keuhkolaskimokongestio, hengityssäänen rahinat	hyperventilaatio, aspiraatiokeuhkokuume, dysfonia
Ruoansulatus-elimistö		vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, hammassärky	epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat	haimatulehdus, kielen turpoaminen, ulosteen pidätyskyvyttömyys, fekalooma, huilitulehdus	suolitukos, ileus
Maksa ja sappi		suurentuneet transaminaasipitoisuudet	suurentunut gammaglutamylitransferaasipitoisuus, suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet		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 kreatiinifosfokinaasipitoisuus, 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 lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat		amenorrea, maidonvuoto	erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt ^e , gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu	epämukava tunne rintoissa, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, erite emättimestä	priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, astenia, väsymys, injektiokohdan reaktiot	kasvojen turvotus, turvotus ^c , kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, huonovointisuus, kovettuma	hypotermia, vilunväristykset, jano, lääkevieroitusoireyhtymä, injektiokohdan absessi, injektiokohdan selluliitti, injektiokohdan kysta, injektiokohdan hematooma	alentunut ruumiinlämpö, injektiokohdan nekroosi, injektiokohdan haavauma
Vammat ja myrkytykset			kaatuminen		

^a Näiden haittavaikutusten esiintyvyydeksi on määritelty ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmittailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääkemodoilla) 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 paliperidonihoidon saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa paliperidonipalmittaatioita 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 näistä raportoiduista haittareaktioista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Injektiokohdan kivun esiintymistiheys ja voimakkuus vähenivät VAS-asteikolla (visual analogue scale) tehdyn subjektiivisen arvion perusteella ajan mittaan kaikissa vaiheen 2 ja 3 paliperidonitutkimuksissa. 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, hidassliikkeisyys, 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 huomioda, että mukaan on otettu suurempi kirjo oireita, joiden alkuperä ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

Painon nousu

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

Pitkäaikaista uusiutumisen estymistä selvittäneen tutkimuksen 33 viikkoa kestäneen avoimen siirtymisvaiheen/ylläpitovaiheen aikana 12 % paliperidonihoidon 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 paliperidonivalmistetta 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), äkillisiä selittämättömiä kuolemantapauksia, sydänpysähdyksiä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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 olemassa spesifistä 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 lääkeaineita laskimoon. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteisia ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergistä lääkeainetta. 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

Paliperidone ratiopharm sisältää raseemisen seoksen (+)- ja (-)-paliperidonia.

Vaikutusmekanismi

Paliperidoni on monoamiinivaikutuksia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet poikkeavat perinteisistä neurolepteistä. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT₂-reseptoreihin ja dopaminergisiin D₂-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisia reseptoreita ja hieman vähäisemmässä määrin H₁-histaminergisia ja alfa-2-adrenergisia 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

Paliperidonin 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. Kiinteät paliperidoniannokset 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 paliperidonia, 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 kolmea kiinteää paliperidoniannosta (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 paliperidoniannosta 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 25 mg:n ja 150 mg:n paliperidoniannoksia saaneiden ryhmissä päivään 8 mennessä.

Muissa tutkimuksissa saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia paliperidonivalmisteen 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)	

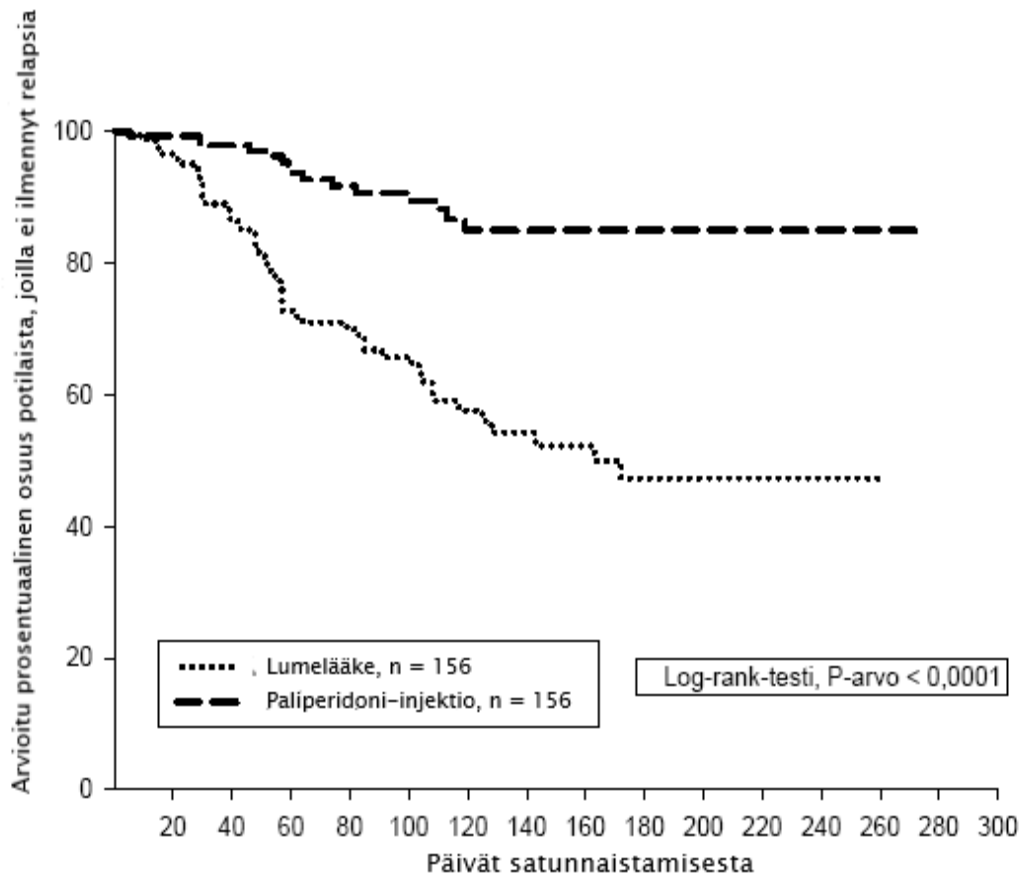
p-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Keskimuutos (keskihajonta)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,001	< 0,0001	

* Tutkimuksessa R092670-PSY-3007 kaikille paliperidonia saaneiden hoitoryhmien 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

Paliperidonin tehoa oireiden pysymiseksi hallinnassa ja skitsofrenian relapsin viivästyttämisessä selvitettiin pitkäkestoisessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, joustavalla annostuksella toteutetussa tutkimuksessa 849 aikuisella (ei-ikäkkäällä) 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 25 mg:n, 50 mg:n, 75 mg:n ja 100 mg:n paliperidoniannoksia, mutta 75 mg:n annos oli sallittu vain 52 viikkoa kestäneen avoimen jatkovaiheen aikana. Tutkimuspotilaat saivat aluksi paliperidonia joustavalla annostuksella (25–100 mg) 9 viikon pituisen siirtymäjaksan ajan, minkä jälkeen seurasi 24 viikon pituinen ylläpitojakso, jolloin potilaan PANSS-pisteiden oli oltava ≤ 75 . Annosmuutokset olivat sallittuja vain ylläpitojaksan ensimmäisten 12 viikon ajan. Yhteensä 410 tilaltaan vakaata potilasta satunnaistettiin paliperidonihoitoon (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 jaksan aikana. Tutkimus lopetettiin varhaistetusti tehoon liittyvien syiden vuoksi, koska paliperidonihoitoa 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 paliperidonia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä skitsofrenian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Paliperidonipalmitaatti on paliperidonin palmitaattiesteriaihiolääke. 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 terapeuttiset pitoisuudet nopeasti. Paliperidonin vapautumisprofiili ja annostusohjelma ylläpitävät pitoisuuden pitkään terapeuttisella tasolla. Depotsuspensiomuotoisen 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 annoksen jälkeen 1,8 ja hartialihakseen annetun annoksen jälkeen 2,2. Paliperidonin keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika vaihtelee 25–150 mg:n depotsuspensiona annettujen injektioiden jälkeen 25–49 vuorokauden välillä.

Paliperidonipalmitaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus depotsuspensionmuotoisten injektioiden jälkeen on 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 paliperidoniannoksesta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun annettiin 1 mg:n kerta-annos ¹⁴C-paliperidonia välittömästi lääkeainetta vapauttavassa lääke muodossa suun kautta, 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 bentsisoksatsoliketjun 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 tehtyt tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni merkittävästi estä 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

Paliperidone ratiopharm on kehitetty vapauttamaan paliperidonia kuukauden ajan, mutta suun kautta otettavaa pitkävaikutteista paliperidonia on otettava päivittäin. Paliperidone ratiopharm -hoidon aloituksella (150 mg/100 mg hartialihakseen päivänä 1/päivänä 8) on tarkoitus saavuttaa paliperidonin vakaan tilan pitoisuus nopeasti, kun hoito aloitetaan ilman suun kautta annettavaa lisälääkitystä.

Paliperidonin kokonaispitoisuus plasmassa on hoidon alussa yleensä sen altistusvälin puitteissa, joka on havaittu pitkävaikutteista suun kautta otettavaa paliperidonia 6–12 mg:n annoksina käytettäessä. Depotinjektioimuotoisen paliperidonihoidon aloitusannostusta käytettäessä potilaiden altistus säilyy samana kuin 6–12 mg:n suun kautta otettavalla paliperidonihoidolla, myös seuraavaa pistoksen antoa edeltävien alhaisimpien pitoisuuksien aikaan (päivinä 8 ja 36). Koska näiden kahden lääkevalmisteiden keskimääräisissä farmakokineettisissä ominaisuuksissa on tällaisia eroja, niiden farmakokineettisten ominaisuuksien suorassa vertailussa on oltava varovainen.

Maksan vajaatoiminta

Paliperidoni ei metaboloitu maksassa huomattavassa määrin. Vaikka paliperidonia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) potilailla suun kautta annettavalla paliperidonilla tehdyssä tutkimuksessa vapaan paliperidonin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaiset 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 kreatiniinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 32 % (CrCl = 50–< 80 ml/min), keskivaikavaa 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_{inf}) vastaavasti keskimäärin 1,5-, 2,6- ja 4,8-kertaiseksi terveisiin tutkimuspotilaisiin verrattuna. Koska paliperidonin käytöstä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja farmakokineettisistä simulaatioista on vain vähän havaintoja (ks. kohta 4.2) suositellaan annoksen pienentämistä.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokineetikassa ikään liittyviä eroja.

Painoindeksi (BMI)/paino

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

Rotu

Suun kautta annetulla paliperidonilla toteutetun tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei tullut esiin näyttöä rotuun liittyvistä eroista paliperidonin farmakokineetikassa paliperidonin annon 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 farmakokineetikkaan. Tupakoinnin vaikutusta paliperidonin farmakokineetikkaan ei ole tutkittu depotsuspensiomuotoisella paliperidoni-injektiovalmisteella. Suun kautta otetuista paliperidonidepottableteista saatuihin tietoihin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti paliperidonialtistuksen olevan tupakoijilla hieman pienempi kuin tupakoimattomilla. Tällä erolla ei kuitenkaan ole todennäköisesti kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla lihakseen injisoitavalla paliperidonipalmitaattilla (kerran kuukaudessa annettava lääkemuoto) ja suun kautta annettavalla 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 ihmisillä. 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 150 mg:n annoksesta 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 annetulla risperidonilla havaittiin aivolisäkkeen adenooman (hiirillä), haiman adenooman (rotilla) ja maitorauhasen adenokarsinooman (molemmilla lajeilla) esiintyvyyden lisääntymistä. Lihakseen annetun paliperidonipalmitaatin karsinogeenisuutta tutkittiin rotalla. 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 aiheutuvat altistukset ovat 1,2- ja 2,2-kertaiset ihmiselle suurimmasta suositellusta 150 mg:n annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden. Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini-D2-reseptoriantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrksijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20
Makrogoli 4000
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

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitäytetty ruisku (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männän pysäytin, pidätinrenas ja kärkisuojus (bromobutylikumia) sekä 22G, 1½" turvaneula (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G, 1" turvaneula (0,64 mm x 25,4 mm).

Jokainen pakkaus sisältää 1 esitäytetyn ruiskun ja 2 neulaa.

Hoidon aloituspakkaus

Jokainen pakkaus sisältää yhden Paliperidone ratiopharm 150 mg -pakkauksen ja yhden Paliperidone ratiopharm 100 mg -pakkauksen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 38707
50 mg: 38708
75 mg: 38709
100 mg: 38710
150 mg: 38711
100 mg + 150 mg: 38712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.9.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paliperidon ratiopharm 25 mg injektionsvätska, depotsuspension
Paliperidon ratiopharm 50 mg injektionsvätska, depotsuspension
Paliperidon ratiopharm 75 mg injektionsvätska, depotsuspension
Paliperidon ratiopharm 100 mg injektionsvätska, depotsuspension
Paliperidon ratiopharm 150 mg injektionsvätska, depotsuspension

Förpackning för behandlingsinsättning:

Paliperidon ratiopharm 150 mg och Paliperidon ratiopharm 100 mg injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Paliperidon ratiopharm

25 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat i en mängd som motsvarar 25 mg paliperidon.

Paliperidon ratiopharm 50 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat i en mängd som motsvarar 50 mg paliperidon.

Paliperidon ratiopharm 75 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat i en mängd som motsvarar 75 mg paliperidon.

Paliperidon ratiopharm 100 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat i en mängd som motsvarar 100 mg paliperidon.

Paliperidon ratiopharm 150 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat i en mängd som motsvarar 150 mg paliperidon.

Förpackning för behandlingsinsättning

Paliperidon ratiopharm 100 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat i en mängd som motsvarar 100 mg paliperidon.

Paliperidon ratiopharm 150 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat i en mängd som motsvarar 150 mg paliperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotsuspension (depotinjektionsvätska).

Suspensionen är vit till benvit. Suspensionen har neutralt pH (ungefär 7,0).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharms 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 Paliperidon ratiopharm

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

Doser av depottabletter av paliperidon och Paliperidon ratiopharm som behövs för att nå liknande paliperidone exponering vid steady-state vid underhållsbehandling	
Tidigare dos av depottablett av paliperidon	Paliperidon ratiopharm-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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm

När patienterna ska byta från långtidsverkande risperidoninjektion administreras i stället den inledande Paliperidon ratiopharm-dosen vid tidpunkten för nästa inplanerade injektion. Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm i enlighet med följande:

Doser av långtidsverkande risperidoninjektioner och Paliperidon ratiopharm som krävs för

att nå liknande paliperidone xponering vid steady-state	
Tidigare dos av långtidsverkande risperidoninjektion	Paliperidon ratiopharm-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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm-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 Paliperidon ratiopharm-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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Paliperidon ratiopharm ovan.

Missad månatlig underhållsdos (1 månad till 6 veckor)

Efter insättningen rekommenderas en månatlig injektionscykel för Paliperidon ratiopharm. 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Paliperidon ratiopharm ovan.

Särskilda populationer

Äldre

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

Dosrekommendationerna av Paliperidon ratiopharm 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

Paliperidon depotinjektion 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 Paliperidon ratiopharm 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.

Paliperidon ratiopharm 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 lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom paliperidon inte har studerats för patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet för sådana patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Paliperidon ratiopharm 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.

Insättningsdoser 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 Paliperidon ratiopharm, se bipacksedel (information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal).

Administrering i deltamuskeln

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

Administrering i gluteusmuskeln

Rekommenderad nålstorlek för underhållsadministrering av Paliperidon ratiopharm i gluteusmuskeln är 1½ tum, 22 gauge (38,1 mm \times 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

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

QT-intervall

Försiktighet ska iakttas 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 symptom 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 symptom 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 paliperidon depotinjektion. Agranulocytos har rapporterats mycket sällsynt (< 1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföring. 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 Paliperidon ratiopharm 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 x 10⁹/l) ska avsluta behandlingen med Paliperidon ratiopharm 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, ska användningen av Paliperidon ratiopharm avbrytas, allmän understödjande behandling sättas in efter kliniskt behov och patienten övervakas 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 paliperidon 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 försämrade glukoskontroll.

Viktökning

Signifikant viktuppgång har rapporterats vid användning av paliperidon depotinjektion. 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 alfablockande 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. Paliperidon ratiopharm ska användas med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär

sjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt eller -ischemi, överledningsrubbingar), cerebrovaskulär sjukdom eller tillstånd som predisponerar för hypotoni (t.ex. dehydrering och hypovolemi).

Krampanfall

Paliperidon ratiopharm ska användas med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av krampanfall 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 lätt nedsatt njurfunktion. Paliperidon 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

Paliperidon depotinjektion har inte studerats på äldre patienter med demens. Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm och förebyggande åtgärder sättas 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 iaktas för att undvika oavsiktlig injektion av Paliperidon ratiopharm 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. Paliperidon ratiopharm (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 paliperidon 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 Paliperidon ratiopharm 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 Paliperidon ratiopharm 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 paliperidon administreras tillsammans med andra läkemedel 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 paliperidon och litium, men en farmakokinetisk interaktion är inte trolig.

Potential hos andra läkemedel att påverka Paliperidon ratiopharm

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 Paliperidon ratiopharm utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättning av karbamazepin, då dosen av Paliperidon ratiopharm 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 paliperidon. Denna interaktion har inte studerats med paliperidon depotinjektion.

Samtidig användning av Paliperidon ratiopharm och risperidon eller med oralt paliperidon

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

Samtidig användning av Paliperidon ratiopharm 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. Paliperidon ratiopharm 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. Paliperidon ratiopharm ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga relevanta effekter observerades i de prekliniska studierna.

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 Paliperidon ratiopharm 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, akatisi, agitation, sedation/somnolens, illamående, förstoppning, yrsel, muskuloskeletal smärta, takykardi, tremor, buksmärta, kräkningar, diarré, trötthet och dystoni. Av dessa föreföll akatisi och sedation/somnolens vara dosberoende.

Biverkningstabell

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats för paliperidon, sorterade efter 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		övre luftvägs-	lunginflammation,	ögoninfektion,	

Organsystem- klass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
infestationer		infektion, urinvägsinfektion, influenta	bronkit, luftvägsinfektion, sinusit, cystit, öroninfektion, tonsillit, onykomykos, cellvävs- inflammation	akarodermatit, subkutan abscess	
Blodet och lymfsystemet			minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi	neutropeni, förhöjt eosinofiltantal	agranulocytos
Immunsystemet			överkänslighet		anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet		Hyper- prolaktinemi ^b		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen	
Metabolism och nutrition		hyperglykemi, viktökning, viktminskning, minskad aptit	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemi, ökad aptit, anorexi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt blodkolesterol	diabetisk ketoacidosis, hypoglykemi, polydipsi	vattenförgiftning
Psykiska störningar	sömlöshet ^e	agitation, depression, ångest	sömnstörning, mani, minskad libido, nervositet, mardrömmar	katatoni, förvirring, sommnambulism, känslomässig avtrubning, anorgasmi	sömnrelaterad ätstörning
Centrala och perifera nervsystemet		parkinsonism ^c , akatisi ^c , sedation/ sommnolens, dystoni ^c , yrsel, dyskinesi ^c , tremor, huvudvärk	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural yrsel, uppmärksamhets- störning, dysartri, dysgeusi, hypestesi, parestesi	malignt neuroleptika- syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetande- förlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner ^c , balansstörning, koordinations- svårigheter	diabeteskoma, huvudtremor
Ögon			dimsyn, konjunktivit, torra ögon	glaukom, ögonrörelse- störning, ögonrullningar, fotofobi, ökat tårflöde, okulär hyperemi	floppy iris syndrom (intraoperative)
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		takykardi	atrioventrikulärt block, överlednings- rubbningar, förlängt QT-intervall vid EKG, posturalt ortostatiskt takykardisyndrom, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	förmaksflimmer, sinusarytmi	

Organsystem- klass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Blodkärl		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni	venös trombos, flushing	lungemboli, ischemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta, nästäppa	dyspné, täppthet i luftvägarna, pipande och väsande andning, faryngolaryngeal smärta, epistaxis	sömnapné-syndrom, lungstas, biljud	Hyper-ventilering, aspirations-pneumoni, dysfoni
Magtarmkanalen		buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, tandvärk	bukobehag, gastroenterit, dysfagi, muntorrhet, flatulens	pankreatit, svullen tunga, feces-inkontinens, fekalom, keilit	tunntarms-obstruktion, ileus
Lever och gallvägar		transaminas-ökning	gamaglutamyl-transferasökning, 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
Muskuloskeletal systemet och bindväv		muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatinfosfokinas i blod, muskelspasmer, ledstelhet, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys, ledsvullnad	onormal hållning
Njurar och urinvägar			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					neonatalt utsättnings-syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstörtel		amenorré, galaktorré	erektil dysfunktion, ejakulationsstörning, menstruationsstörning ^e , 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 ^e , ökad kroppstemperatur, onormal gång, bröstorgssmärta, obehag i bröstorgen, sjukdomskänsla, induration	hypotermi, frossa, törst, utsättnings-syndrom, 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 Se "Hyperprolaktinemi", se nedanför.
- c Se "Extrapyramidala symtom", se nedanför.
- d I placebo-kontrollerade, pivotala kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,32 % av de paliperidonbehandlade 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 **Sömnlöshet innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** Grand mal-kramp. **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 depotinjektion 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 paliperidon. 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, kuggghjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång och onormal glabellarreflex, parkinsonistisk vilotremor), akatisi (inkluderar akatisi, 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 symtom 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 depotinjektion 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 paliperidonbehandlade patienterna detta kriterium (viktuppgång på $\geq 7\%$ från dubbelblindningsfas till slutpunkt). Medelvärde (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 depotinjektion. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer (t.ex. amenorré, galaktorré, menstruationsstörningar, 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).

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi

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 understödande 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

Paliperidon ratiopharm 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 kolinergera 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 depotinjektion 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 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. Det primära effektmåttet definierades som en minskning av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) så som 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 depotinjektion (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 paliperidondoser den totala PANSS-poängen mer än placebo. I denna studie uppvisade både behandlingsgruppen som fick 100 mg/4 veckor och 150 mg/4 veckor, men inte gruppen som fick 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-paliperidongrupperna på dag 8.

Resultaten från de övriga studierna gav statistiskt signifikanta resultat till fördel för paliperidon depotinjektion, 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 (11,70)
Medelförändring (SA)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-värde (mot placebo)	--	0,034		< 0,001	< 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 (11,72)
Medelförändring (SA)	-4,1 (21,01)		-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-värde (mot placebo)	--		0,193	0,019	--

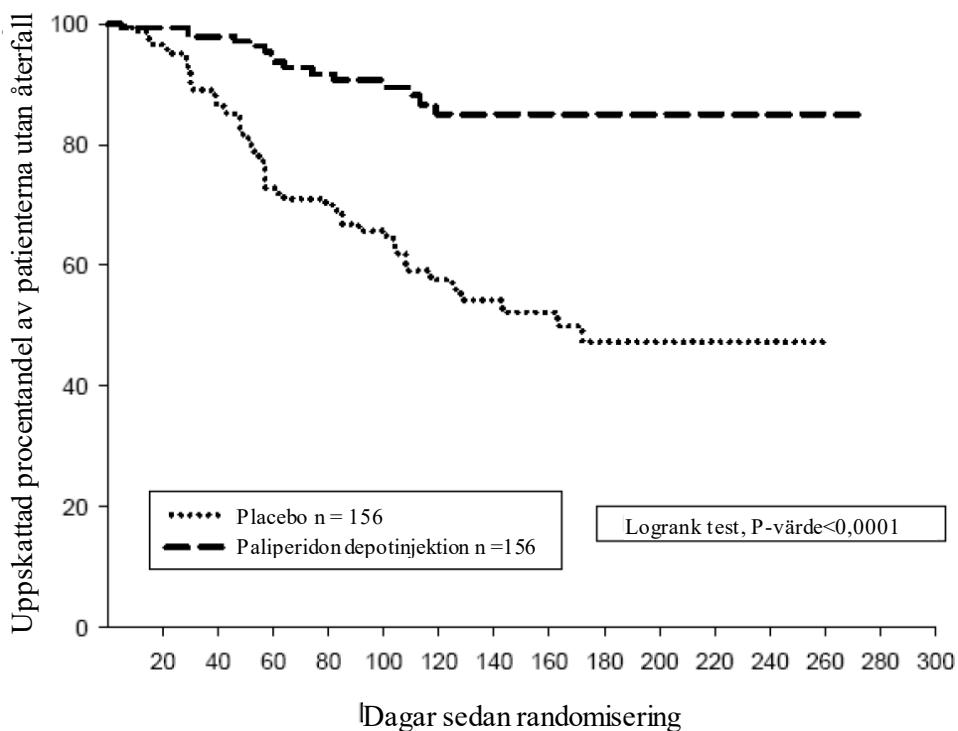
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Medelvärde vid baslinjen (SA)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Medelförändring (SA)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-värde (mot placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
R092670-SCH-201	n = 66	--	n = 63	n = 68	
Medelvärde 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 paliperidonbehandlingsgrupperna på dag 1, varefter dosregimen för respektive grupp följdes.

Observera: negativ förändring av poängen innebär förbättring.

Upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni

Paliperidon depotinjektions 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 depotinjektioner i 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 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 depotinjektion (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 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-to-treat)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller paliperidon 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 palmitatesterprodrogen 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 redan 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 ratiopharms frisättningsprofil samt dosregimen gör att terapeutiska koncentrationer kan upprätthållas över tid. Den totala paliperidonexponeringen efter administrering av paliperidon depotinjektion 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 paliperidondos 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 depotinjektion i dosintervallet 25-150 mg varierade från 25 till 49 dagar.

Den absoluta biotillgängligheten av paliperidonpalmitat efter administrering av paliperidon depotinjektion 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 bensisoxazolklivning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns inga belegg *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 metabolisere 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 ratiopharm har utformats för att frisätta paliperidon under en månad medan orala depotberedningar av paliperidon administreras dagligen. Insättningsregimen för Paliperidon ratiopharm (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 inom samma exponeringsintervall som observerats med orala depotberedningar av paliperidon 6-12 mg. Användningen av insättningsregimen för paliperidon möjliggjorde att patienterna låg i samma exponeringsintervall som med orala depotberedningar av 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 paliperidon depotinjektion inte har studerats för patienter med nedsatt leverfunktion, krävs ingen dosjustering för patienter med lätt 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 paliperidon depotinjektion 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 med övervikt eller fetma 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 paliperidon depotinjektion.

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 paliperidon depotinjektion. 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 4000
Citronsyramonohydrat
Dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (cyklisk-olefin-sampolymer) med kolvpropp, kolvstopp och ändpropp (brombutylgummi) med en 22 G, 1½ tum (38,1 mm × 0,72 mm) säkerhetskanyl och en 23 G, 1 tum (25,4 mm × 0,64 mm) säkerhetskanyl.

Varje förpackning innehåller en förfylld spruta och 2 kanyler.

Förpackning för behandlingsinsättning

Varje förpackning innehåller 1 förpackning med Paliperidon ratiopharm 150 mg och 1 förpackning med Paliperidon ratiopharm 100 mg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 38707
50 mg: 38708
75 mg: 38709
100 mg: 38710
150 mg: 38711
100 mg + 150 mg: 38712

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.9.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.12.2021