

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paliperidone STADA 25 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku  
Paliperidone STADA 50 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku  
Paliperidone STADA 75 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku  
Paliperidone STADA 100 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku  
Paliperidone STADA 150 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty ruisku

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg injektioneste, depotsuspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 25 mg:aa paliperidonia.

50 mg injektioneste, depotsuspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 50 mg:aa paliperidonia.

75 mg injektioneste, depotsuspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 75 mg:aa paliperidonia.

100 mg injektioneste, depotsuspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 100 mg:aa paliperidonia.

150 mg injektioneste, depotsuspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Yksi esitäytetty ruisku sisältää paliperidonipalmitaattia vastaten 150 mg:aa paliperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista. Suspension pH on neutraali (noin 7,0) ja sen osmolaliteetti on 280–310 mOsm/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Paliperidone Stada-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 Stada 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 Stada -hoitoon*

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

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

*Siirtyminen risperidonidepotinjektioista Paliperidone Stada -hoitoon*

Kun potilas siirtyy Paliperidone Stada -hoitoon injektiona annettavasta pitkävaikutteisesta risperidonista, Paliperidone Stada -hoito aloitetaan seuraavan suunnitellun injektion antoajankohtana. Tämän jälkeen Paliperidone Stada -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 Stada -ylläpitoannosten aikana seuraavasti:

| <b>Risperidonidepotinjektioiden ja Paliperidone Stada -injektioiden tarvittava annostus, jolla saavutetaan vastaava paliperidonin vakaan tilan pitoisuus</b> |                                     |
|--|-------------------------------------|
| <b>Aiempi risperidonidepotinjektioannos</b>  | <b>Paliperidone Stada -injektio</b> |
| 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 Stada -hoito lopetetaan, sen pitkäkestoinen vaikutus on otettava huomioon. Lääkityksen tarvetta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon on arvioitava säännöllisesti uudelleen.

Annoksen unohtuminen

### *Annoksen unohtumisen välttäminen*

Toinen Paliperidone Stada -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 Stada -injektion antoajankohta (hoitopäivä  $8 \pm 4$  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 Stada -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 Stada -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 Stada -injektioista on kulunut yli 7 viikkoa, hoito aloitetaan siten kuin Paliperidone Stada -hoidon aloittaminen on kuvattu edellä.

### *Kuukausittaisen ylläpitoannoksen unohtuminen (1 kuukaudesta 6 viikkoon)*

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

### Erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

Paliperidone Stada -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. annostussuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille jäljempänä kohdassa Munuaisten vajaatoiminta).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Paliperidonia ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50 - < 80$  ml/min), Paliperidone Stada -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 Stada -hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma  $< 50$  ml/min) (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

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

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

Paliperidone Stada -valmisteen käyttö- ja käsittelyohjeet, ks. pakkausseloste (terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut tiedot).

#### *Anto hartialihakseen*

Paliperidone Stada -hoidon aloitukseen ja ylläpitohoitoon suositeltu neulakoko määräytyy hartialihakseen annettavan injektion yhteydessä potilaan painon mukaan. Jos potilaan paino on  $\geq 90$  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 Stada annetaan pakaralihakseen ylläpitohoitona, neulakooksi suositellaan 1½", 22 G (38,1 mm x 0,72 mm). Valmiste injisoidaan pakaralihaksen ylä-ulkoneljännekseen. 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

Paliperidonia 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 myoglobiuria (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 tardiivin 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 säädettyä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

#### Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu paliperidonin 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 paliperidonihoidon 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 löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10<sup>9</sup>/l), paliperidonihoido on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

#### Yliherkkyysreaktiot

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 Stada -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

Paliperidonihoiton aikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetes mellitusta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista sekä diabeettista koomaa ja ketoasidoosia. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. Paliperidonihoitoa 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

Paliperidonihoiton yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

#### Käyttö potilaille, joilla on prolaktiini-riippuvaisia kasvaimia

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

#### Kouristuskouristukset

Paliperidonihoitossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskouristuksia tai muu kouristuskouristusta mahdollisesti alentava tila.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman paliperidonipitoisuudet ovat suurentuneet, joten lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan säätämään. Paliperidonihoitoa 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. Paliperidonihoitossa 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. Risperidonihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuus oli 4 % verrattuna 3,1 %:iin lumelääkettä saaneista.

#### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

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

#### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

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

#### Priapismi

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

#### Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä paliperidonia potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistäville 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 ja hoidon aikana ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

#### Antiemeettinen vaikutus

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

#### Antotapa

Paliperidone Stada -injektion antamista vahingossa verisuoneen on vältettävä tarkoin.

#### IFIS-oireyhtymä

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

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

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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.

#### Paliperidonin 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.).

Paliperidonidepottablettien (12 mg kerran päivässä) käyttö yhdessä valproaattidepottablettien (500–2 000 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 paliperidoniin

Tutkimukset *in vitro* osoittavat, 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, paliperidoniannostus on tarkistettava ja annosta on tarvittaessa suurennettava.



Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, paliperidoniannostus on myös tarkistettava ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

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

Paliperidonin 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 vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

Paliperidonin samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

Paliperidoni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annetusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imettävälle lapselle. Paliperidonia ei saa käyttää imetysaikana.

##### Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa esitetään kaikki paliperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on arvoitu paliperidonipalmitaattilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella.

Haittavaikutusten esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

| Elinjärjestelmä                      | Haittavaikutukset       |   |  |  |                            |
|--------------------------------------|-------------------------|---|--|--|----------------------------|
|                                      | Esiintymistiheys        |   |  |  |                            |
|                                      | Hyvin yleinen           | Yleinen   | Melko harvinainen  | Harvinainen  | Tuntematon <sup>a</sup>    |
| <b>Infektiot</b>                     |                         | ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, influenssa   | keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystieinfektio, sinuiitti, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti, ihonalainen absessi               | silmätulehdus, akarodermatiitti  |                            |
| <b>Veri ja imukudos</b>              |                         |   | vähentynyt veren valkosolumäärä, anemia  | neutropenia, trombosytopenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä   | agranulosytoosi            |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>            |                         |   | yliherkkyys  |  | anafylaktinen reaktio      |
| <b>Umpieritys</b>                    |                         | hyperprolaktinemia <sup>b</sup>   |  | antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa   |                            |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |                         | hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu  | diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemia, lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus | diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia  | vesimyrkytystila           |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>            | unettomuus <sup>e</sup> | agitaatio, masennus, ahdistuneisuus   | unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuoli-vietti, hermostuneisuus, painajaiset  | katatonia, sekavuustila, unissakävely, tunnetilojen latistuminen, anorgasmia   | unen aikainen syömishäiriö |
| <b>Hermosto</b>                      |                         | parkinsonismi <sup>c</sup> , akatisia <sup>c</sup> , sedaatio/uneliaisuus, dystonia <sup>c</sup> , heitehuimaus, pakkoliikkeet <sup>c</sup> , vapina, päänsärky | tardiivi dyskinesia, pyörtyminen, psykomotorinen hyperaktiivisuus, asentohuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesia    | maligni neuroleptioireyhtymä, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetykset, alentunut tajunnantaso, kouristukset <sup>c</sup> | diabeettinen kooma         |

| Elinjärjestelmä                                 | Haittavaikutukset |   |  |  |   |
|---|-------------------|---|--|--|---|
|   | Esiintymistiheys  |   |  |  |   |
|   | Hyvin yleinen     | Yleinen   | Melko harvinainen  | Harvinainen  | Tuntematon <sup>a</sup>                           |
|   |                   |   |  | tasapainon häiriöt, koordinaatiokyvyn häiriöt, pään vapina   |   |
| <b>Silmät</b>                                   |                   |   | näön sumeneminen, sidekalvotulehdus, kuivat silmät   | glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmien verekkyyys     | IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)              |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin</b>                   |                   |   | kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu   |  |   |
| <b>Sydän</b>                                    |                   | takykardia  | eteiskammiokatkos, johtumishäiriö, QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardia-syndrooma, bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys | eteisvärinä, sinusarytmia  |   |
| <b>Verisuonisto</b>                             |                   | hypertensio   | hypotensio, ortostaattinen hypotensio  | keuhkoembolia, laskimotromboosi, punastelu   | iskemia   |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |                   | yskä, nenän tukkoisuus  | hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto  | uniapnea-oireyhtymä, keuhkolaskimoverentungos, hengitysteiden verentungos, hengityssänen rahinat, hengityksen vinkuminen | hyperventilaatio, aspiraatiokeuhkokuume, dysfonia |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |                   | vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, hammassärky | epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat  | haimatulehdus, suolitukos, kielen turpoaminen, ulosteen pidätyskyvyttömyys, fekalooma, huulitulehdus                     | ileus   |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |                   | suurentunut transaminaasipitoisuus  | suurentunut gammaglutamyli-transferraasipitoisuus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus  |  | ikterus   |

| Elinjärjestelmä  | Haittavaikutukset |   |   |  |  |
|--|-------------------|---|---|--|--|
|  | Esiintymistiheys  |   |   |  |  |
|  | Hyvin yleinen     | Yleinen   | Melko harvinainen   | Harvinainen  | Tuntematon <sup>a</sup>  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudus</b>  |                   |   | urtikaria, kutina, ihottuma, alopesia, ekseema, kuiva iho, eryteema, akne   | lääkeaine-ihottuma, hyperkeratoosi, seborrooinen ihotulehdus, hilse  | Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, ihon värinmuutos |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                                   |                   | tuki- ja liikuntaelinten kipu, selkäkipu, nivelkipu | suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous  | rabdomyolyyysi, nivelten turpoaminen   | asennon poikkeavuudet  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>   |                   |   | virtsan karkailu, pollakisuria, dysuria   | virtsaumpi   |  |
| <b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> |                   |   |   |  | vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)                                      |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                                       |                   | amenorrea   | erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt <sup>c</sup> , gynekomastia, maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu                 | priapismi, epämukava tunne rinnoissa, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, erite emättimestä  |  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                   |                   | kuume, astenia, väsymys, injektiokohdan reaktiot    | kasvojen turvotus, turvotus <sup>c</sup> , 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                         |
| <b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>                       |                   |   | kaatuminen  |  |  |

<sup>a</sup> Haittavaikutusten esiintyvyydeksi on määritelty ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmitaattilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääkemuodoilla) tai suun kautta otettavalla paliperidonilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

<sup>b</sup> Ks. hyperprolaktinemia alempana.

<sup>c</sup> Ks. ekstrapyramidaalioireet alempana.

<sup>d</sup> Diabetes mellitusta raportoitiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa 0,32 %:lla paliperidonihoidoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa paliperidonihoidoa saaneilla potilailla oli 0,65 %.

- ° **Unettomuus käsittää:** nukahtamisvaikeudet, katkonaisen unen. **Kouristukset käsittävät:** grand mal - kouristukset. **Turvotus käsittää:** yleistyneen turvotuksen, raajojen turvotuksen, kuoppaturvotuksen. **Kuukautishäiriöt käsittävät:** kuukautisten viivästyminen, epäsäännölliset kuukautiset, harvoin esiintyvät kuukautiset.

### Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

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

### Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

#### *Anafylaktinen reaktio*

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

#### *Injektiokohdan reaktiot*

Yleisimmin raportoitu injektiokohtaan liittyvä haittavaikutus oli kipu. Suurin osa raportoiduista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Injektiokohdan kivun esiintymistiheys ja voimakkuus vähenivät VAS-asteikolla (visual analogue scale) tehdyn subjektiivisen arvon perusteella ajan mittaan kaikissa vaiheen 2 ja 3 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, hidasliikkeisyys, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihasten kireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely ja epänormaali otsakolmion refleksi, parkinsonistinen lepovapina), akatisia (mukaan lukien akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), dyskinesia (dyskinesia, lihasten nykiminen, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia (mukaan lukien dystonia, lisääntynyt lihasjänteys, torticollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, blefarospasmi, silmämunan antero-posteriorinen liike, kielen halvaus, kasvospasmi, laryngospasmi, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurotonus, kielikramppi ja leukalukko) ja vapina. On syytä 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 niiden potilaiden osuus, joiden paino nousi poikkeavasti ( $\geq 7\%$ ), osoittautui annosriippuvaiseksi siten, että esiintyvyys lumelääkkeen yhteydessä oli 5 % verrattuna 6 %:iin 25 mg:n paliperidoniannoksia saaneessa ryhmässä, 8 %:iin 100 mg:n paliperidoniannoksia saaneessa ryhmässä ja 13 %:iin 150 mg:n paliperidoniannoksia saaneessa ryhmässä.

Pitkääaikaista uusiutumisen estymistä selvittäneen tutkimuksen 33 viikkoa kestäneen avoimen siirtymisvaiheen/ylläpitovaiheen aikana 12 % paliperidonihoitoa 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 paliperidonia 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 (kammiovärinää, kammioperäistä takykardiaa), äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes).

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

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

Verenkiertoelimistön seuranta on aloitettava heti ja sen tulee käsittää jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Matala verenpaine ja verenkiertokollapsi on hoidettava asianmukaisin hoitotoimenpitein, kuten antamalla nestettä ja/tai sympatomimeettisiä 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: Psykoosilääkkeet, muut psykoosilääkkeet  
ATC-koodi: N05AX13

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

### Vaikutusmekanismi

Paliperidoni on monoamiinivaikutuksia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-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 saaneissa ryhmissä päivään 8 mennessä.

Muissa tutkimuksissa saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia paliperidonin 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        |
| <b>R092670-PSY-3007 *</b>  | 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       |
| <b>R092670-PSY-3003</b>  | 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  | -4,1 (21,01) |              | -7,9 (18,71) | -11,0 (19,06) | -5,5 (19,78)  |

|   |                         |                         |                         |                         |    |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----|
| (keskihajonta)<br>P-arvo (lumelääkkeeseen<br>verrattuna)              | --                      |                         | 0,193                   | 0,019                   | -- |
| <b>R092670-PSY-3004</b><br>Lähtötilanteen keskiarvo<br>(keskihajonta) | n = 125<br>90,7 (12,22) | n = 129<br>90,7 (12,25) | n = 128<br>91,2 (12,02) | n = 131<br>90,8 (11,70) |    |
| Keskimuutos<br>(keskihajonta)   | -7,0 (20,07)            | -13,6 (21,45)           | -13,2 (20,14)           | -16,1 (20,36)           | -- |
| P-arvo (lumelääkkeeseen<br>verrattuna)                                | --                      | 0,015                   | 0,017                   | < 0,001                 |    |
| <b>R092670-SCH-201</b><br>Lähtötilanteen keskiarvo<br>(keskihajonta)  | n = 66<br>87,8 (13,90)  |                         | n = 63<br>88,0 (12,39)  | n = 68<br>85,2 (11,09)  |    |
| Keskimuutos<br>(keskihajonta)   | 6,2 (18,25)             | --                      | -5,2 (21,52)            | -7,8 (19,40)            | -- |
| P-arvo (lumelääkkeeseen<br>verrattuna)                                | --                      |                         | 0,001                   | < 0,0001                |    |

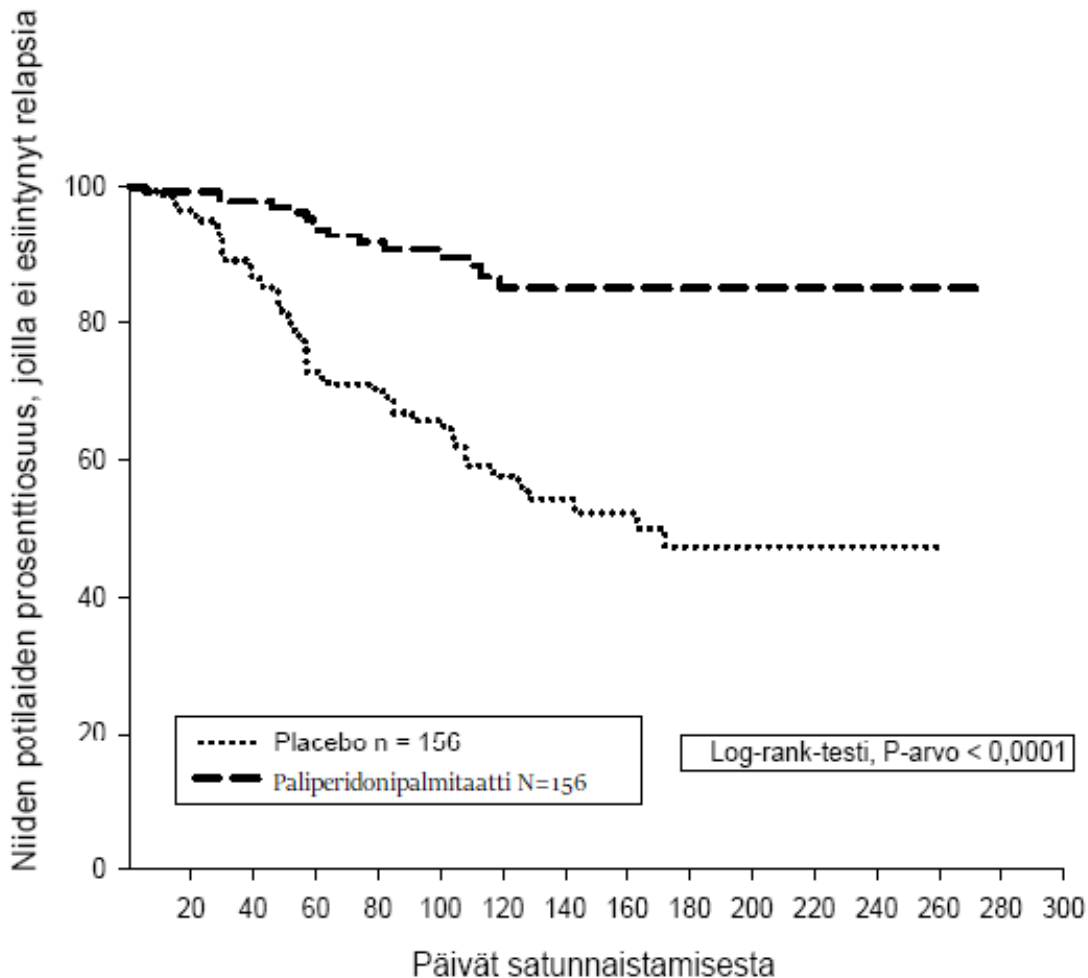
\* Tutkimuksessa R092670-PSY-3007 kaikille paliperidonihoitoryhmien potilaille annettiin 150 mg:n aloitusannos päivänä 1, minkä jälkeen päätettiin heille annettava hoitoannos.

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 iäkkäitä) potilaalla, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Tässä tutkimuksessa oli 33 viikon mittainen avoin akuuttihoito- ja tilan vakauttamisjakso, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu jakso relapsin havaitsemiseksi ja 52 viikkoa kestänyt avoin jatkovaihe. Tutkimuksessa annettiin kuukausittain 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 siirtymäjaksos ajan, minkä jälkeen seurasi 24 viikon pituinen ylläpitojakso, jolloin potilaan PANSS-pisteiden oli oltava  $\leq 75$ . Annosmuutokset olivat sallittuja vain ylläpitojakson 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 jakson aikana. Tutkimus lopetettiin varhaistetusti tehoon liittyvien syiden vuoksi, koska paliperidonihoitoa saaneilla potilailla havaittiin merkittävästi 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. 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 paliperidoniannoksen jälkeen 1,8 ja hartialihakseen annetun annoksen jälkeen 2,2. Paliperidonin

keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika vaihtelee 25–150 mg:n annoksina annettujen paliperidoniannosten jälkeen 25–49 vuorokauden välillä.

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

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

Plasman proteiineihin sitoutuu 74 % raseemisesta paliperidonista.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun <sup>14</sup>C-paliperidonin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa lääkeainetta annettiin suun kautta 1 mg:n kerta-annoksena, annoksesta oli viikon kuluttua erittynyt muuttumattomana aineena virtsaan 59 %, mikä osoittaa, ettei paliperidoni metaboloitu tehokkaasti maksan kautta. Noin 80 % annettua 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 tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni estä merkittävästi sytokromi P450 -isoentsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5, kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

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

#### Paliperidonipalmitaattidepotinjektio vs. suun kautta annettava pitkävaikutteinen paliperidoni

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta kerta-annoksena annettujen 3 mg:n paliperidonidepottablettien ominaisuuksia tutkittiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Paliperidonin eliminaatio väheni arvioidun kreatiinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden

paliperidonin kokonaispuhdistuma pieni keskimäärin 32 % (CrCl = 50 – < 80 ml/min), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 64 % (CrCl = 30 – < 50 ml/min) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 71 % (CrCl = 10 – < 30 ml/min), mikä vastaa altistuksen suurenemista (AUC<sub>in</sub>) 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 vähän havaintoja (ks. kohta 4.2) suositellaan annoksen pienentämistä.

#### Läkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokinetiikassa 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 farmakokinetiikassa paliperidonin antamisen jälkeen.

#### Sukupuoli

Miesten ja naisten välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

#### Tupakointi

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Paliperidonipalmitaatti ja paliperidoni eivät olleet genotoksisia. 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 aiheutuva altistus on 1,2- ja 2,2-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta 150 mg

aiheutuvaan altistukseen nähden. Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini-D2-reseptoriantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrksijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 20 (E432)  
Makrogoli  
Sitruunahappomonohydraatti (E330)  
Dinatriumfosfaatti (E339)  
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti  
Natriumhydroksidi (E542) (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Esitäytetty ruisku (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa on männän varsi, sormituki jatkeella, männän pysäytin (bromobutylikumia) ja kärkisuojuus sekä kaksi injektioneulaa (22 G x 1½", 38 mm x 0,7 mm turvaneula ja 23 G x 1", 25 mm x 0,6 mm turvaneula).

Pakkauskoot:

Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun ja kaksi neulaa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25 mg: 41977  
50 mg: 41978  
75 mg: 41979  
100 mg: 41980

150 mg: 41981

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.4.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta  
Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 25 mg paliperidon.

50 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta  
Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 50 mg paliperidon.

75 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta  
Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 75 mg paliperidon.

100 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta  
Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 100 mg paliperidon.

150 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta  
Varje förfylld spruta innehåller paliperidonpalmitat motsvarande 150 mg paliperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, depotsuspension i förfylld spruta  
Suspensionen är vit till benvit. Suspensionen har neutralt pH (ungefär 7,0) och har en osmolalitet på 280-310 mOsm/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada*

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

| <b>Doser av depottabletter av paliperidon och Paliperidone Stada som behövs för att nå liknande paliperidone exponering vid steady-state vid underhållsbehandling</b> |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>Tidigare dos av depottablett av paliperidon</b>  | <b>Paliperidone Stada-injektion</b> |
| 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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada*

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

| <b>Doser av långtidsverkande risperidoninjektioner och Paliperidone Stada som krävs för att nå liknande paliperidone exponering vid steady-state</b> |                                     |
|--|-------------------------------------|
| <b>Tidigare dos av långtidsverkande risperidoninjektion</b>  | <b>Paliperidone Stada-injektion</b> |
| 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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada-injektionen (dag  $8 \pm 4$  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 Paliperidone Stada-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 Paliperidone Stada 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 Paliperidone Stada, ska doseringen inledas på samma sätt som beskrivs för den rekommenderade insättningen av Paliperidone Stada ovan.

*Missad månatlig underhållsdos (1 månad till 6 veckor)*

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



## Särskilda populationer

### *Äldre*

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

Dosrekommendationerna av Paliperidone Stada 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 har inte studerats systematiskt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  till  $< 80$  ml/min) rekommenderas insättning av Paliperidone Stada 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.

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Pediatrisk population*

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

### Administreringssätt

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

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

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

### *Administrering i deltamuskeln*

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

### *Administrering i gluteusmuskeln*

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

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

#### QT-intervall

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

#### Malignt neuroleptikasyndrom

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

#### Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

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

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

#### Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av paliperidon. Agranulocytos har rapporterats mycket sällsynt (<1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet. Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättning av paliperidon 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 10<sup>9</sup>/l) ska avsluta behandlingen med paliperidon och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

#### Överkänslighetsreaktioner

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

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

#### Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes, inklusive diabeteskoma och ketoacidosis, har rapporterats under behandling med paliperidon. Adekvat klinisk övervakning

rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med 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 försämrad glukoskontroll.

#### Viktökning

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

#### Användning hos patienter med prolaktinberoende tumörer

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

#### Ortostatisk hypotoni

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

#### Kramper

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

#### Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna av paliperidon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion och därför rekommenderas dosjusteringar för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. 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 har inte studerats på äldre patienter med demens. Paliperidon 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 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 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 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 Paliperidone Stada 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 (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 att påverka andra läkemedel

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

Mot bakgrund av de primära CNS-effekterna hos paliperidon (se avsnitt 4.8), ska paliperidon 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 terapeutiska medel som har sådan potential t.ex. andra antipsykotika samt tricykliska antidepressiva läkemedel.

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

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

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

#### Potential hos andra läkemedel att påverka paliperidon

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 tillförelse 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 utvärderas och ökas vid behov.

Det motsatta gäller vid utsättning av karbamazepin, då dosen av paliperidon 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.

#### Samtidig användning av paliperidon och risperidon eller med oralt paliperidon

Eftersom paliperidon är den huvudsakliga aktiva metaboliten av risperidon ska försiktighet iakttas när paliperidon 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 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 utsättningssymtom 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 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 ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

### Biverkningstabell

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

| Organsystem-klass                    | Biverkningar   |  |  |                              |                                  |
|--------------------------------------|----------------|--|--|------------------------------|----------------------------------|
|                                      | Frekvens       |  |  |                              |                                  |
|                                      | Mycket vanliga | Vanliga  | Mindre vanliga   | Sällsynta                    | Ingen känd frekvens <sup>a</sup> |
| <b>Infektioner och infestationer</b> |                | övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, influensa | lunginflammation, bronkit, luftvägsinfektion, sinusit, cystit, öroninfektion, tonsillit, | ögoninfektion, akarodermatit |                                  |

| Organsystem-<br>klass                             | Biverkningar                 |  |  |  |   |
|---|------------------------------|--|--|--|---|
|   | Frekvens                     |  |  |  |   |
|   | Mycket<br>vanliga            | Vanliga  | Mindre vanliga   | Sällsynta  | Ingen känd<br>frekvens <sup>a</sup>         |
|   |                              |  | onykomykos,<br>cellvävs-<br>inflammation,<br>subkutan abscess  |  |   |
| <b>Blodet och<br/>lymfsystemet</b>                |                              |  | minskat antal vita<br>blodkroppar,<br>anemi  | neutropeni,<br>trombocytopeni,<br>förhöjt<br>eosinofilantal  | agranulocytos                               |
| <b>Immun-<br/>systemet</b>                        |                              |  | överkänslighet   |  | anafylaktisk<br>reaktion                    |
| <b>Endokrina<br/>systemet</b>                     |                              | Hyperpro-<br>laktinemi <sup>b</sup>  |  | inadekvat<br>utsöndring av<br>antidiuretiskt<br>hormon, glukos i<br>urinen   |   |
| <b>Metabolism och<br/>nutrition</b>               |                              | Hyper-<br>glykemi,<br>viktökning,<br>vikt-<br>minskning,<br>minskad aptit  | diabetes mellitus <sup>d</sup> ,<br>hyperinsulinemi,<br>ökad aptit,<br>anorexi,<br>förhöjda triglycerider<br>i blodet,<br>förhöjt blodkolesterol                           | diabetisk<br>ketoacidosis,<br>hypoglykemi,<br>polydipsi  | vatten-<br>förgiftning                      |
| <b>Psykiatriska<br/>störningar</b>                | Sömn-<br>löshet <sup>e</sup> | agitation,<br>depression,<br>ångest  | sömnstörning,<br>mani,<br>minskad libido,<br>nervositet,<br>mardrömmar   | katatoni,<br>förvirring,<br>sommambulism,<br>känslomässig<br>avtrubning,<br>anorgasmi  | sömnrelaterad<br>ätstörning                 |
| <b>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet</b> |                              | parkinsonism <sup>f</sup> ,<br>akatisi <sup>e</sup> ,<br>sedation/<br>sommolens,<br>dystoni <sup>e</sup> ,<br>yrsel,<br>dyskinesi <sup>e</sup> ,<br>tremor,<br>huvudvärk | tardiv dyskinesi,<br>synkope,<br>psykomotorisk<br>hyperaktivitet,<br>postural yrsel,<br>uppmärksamhets-<br>störning,<br>dysartri,<br>dysgeusi,<br>hypoestesi,<br>parestesi | malignt<br>neuroleptika-<br>syndrom,<br>cerebral ischemi,<br>avsaknad av<br>respons på<br>stimuli,<br>medvetande-<br>förlust,<br>nedsatt<br>medvetandegrad,<br>konvulsioner <sup>e</sup> ,<br>balansstörning,<br>koordinations-<br>svårigheter,<br>huvudtremor | diabeteskoma                                |
| <b>Ögon</b>                                       |                              |  | dimsyn,<br>konjunktivit,<br>torra ögon   | glaukom,<br>ögonrörelse-<br>störning,<br>ögonrullningar,<br>fotofobi,<br>ökat tårflöde,<br>okulär hyperemi   | floppy iris<br>syndrome<br>(intraoperative) |
| <b>Öron och<br/>balansorgan</b>                   |                              |  | vertigo,<br>tinnitus,<br>öronsmärta  |  |   |
| <b>Hjärtat</b>                                    |                              | takykardi  | atrioventrikulärt<br>block,<br>överlednings-<br>rubbningar,  | förmaks flimmer,<br>sinusarytmi  |   |

| Organsystem-<br>klass   | Biverkningar      |   |   |  |  |
|---|-------------------|---|---|--|--|
|   | Frekvens          |   |   |  |  |
|   | Mycket<br>vanliga | Vanliga   | Mindre vanliga  | Sällsynta  | Ingen känd<br>frekvens <sup>a</sup>  |
|   |                   |   | förlängt QT-intervall<br>vid EKG,<br>postural ortostatiskt<br>takykardisyndrom,<br>bradykardi,<br>onormalt EKG,<br>palpitationer                                  |  |  |
| <b>Blodkärl</b>   |                   | hypertoni   | hypotoni,<br>ortostatisk hypotoni   | lungemboli,<br>venös trombos,<br>flushing  | ischemi  |
| <b>Andningsvägar,<br/>bröstorg och<br/>mediastinum</b>          |                   | hosta,<br>nästäppa  | dyspné,<br>faryngolaryngeal<br>smärta,<br>epistaxis   | sömnapné-<br>syndrom,<br>lungstas,<br>täpphet i<br>luftvägarna,<br>biljud,<br>pipande och<br>väsande andning | hyper-<br>ventilering,<br>aspirations-<br>pneumoni,<br>dysfoni   |
| <b>Magtarm-<br/>kanalen</b>                                     |                   | buksmärta,<br>kräkningar,<br>illamående,<br>förstoppning,<br>diarré,<br>dyspepsi,<br>tandvärk | bukobehag,<br>gastroenterit,<br>dysfagi,<br>muntorrhet,<br>flatulens  | pankreatit,<br>tunntarms-<br>obstruktion,<br>svullen tunga,<br>fecesinkontinens,<br>fekalom,<br>keilit       | ileus  |
| <b>Lever och<br/>gallvägar</b>                                  |                   | transaminas-<br>ökning  | gammaglutamyl-<br>transferasökning,<br>leverenzymökning   |  | gulsot   |
| <b>Hud och<br/>subkutan<br/>vävnad</b>                          |                   |   | urtikaria,<br>pruritus,<br>utslag,<br>alopeci,<br>eksem,<br>torr hud,<br>erytem,<br>akne  | läkemedels-<br>utslag,<br>hyperkeratos,<br>seborroisk<br>dermatit,<br>mjäll                                  | Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom/toxisk<br>epidermal<br>nekrolys,<br>angioödem,<br>missfärgning<br>av hud |
| <b>Muskulo-<br/>skeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</b>      |                   | muskulo-<br>skeletal<br>smärta,<br>ryggsmärta,<br>artralgi                                    | ökat<br>kreatinfosfokinas i<br>blod,<br>muskelpasmer,<br>ledstelhet,<br>muskelsvaghet   | rabdomyolys,<br>ledsvullnad  | onormal<br>hållning  |
| <b>Njurar och<br/>urinvägar</b>                                 |                   |   | urininkontinens,<br>pollakisuri,<br>dysuri  | urinretention  |  |
| <b>Graviditet,<br/>puerperium och<br/>perinatal-<br/>period</b> |                   |   |   |  | neonatal<br>utsättnings-<br>syndrom<br>(se avsnitt 4.6)  |
| <b>Reproduktions-<br/>organ och<br/>bröstörtel</b>              |                   | amenorré  | erektill dysfunktion,<br>ejakulationsstörning,<br>menstruations-<br>störning <sup>e</sup> ,<br>gynekomasti,<br>galaktorré,<br>sexuell dysfunktion,<br>bröstsmärta | priapism<br>bröstobehag,<br>mjölkstockning,<br>bröstförstoring,<br>vaginal flytning                          |  |



| Organsystem-<br>klass  | Biverkningar      |   |  |   |   |
|--|-------------------|---|--|---|---|
|  | Frekvens          |   |  |   |   |
|  | Mycket<br>vanliga | Vanliga   | Mindre vanliga   | Sällsynta   | Ingen känd<br>frekvens <sup>a</sup>   |
| <b>Allmänna<br/>symtom<br/>och/eller<br/>symtom vid<br/>administrerings-<br/>stället</b> |                   | pyrexia,<br>asteni,<br>fatigue,<br>reaktion vid<br>injektions-<br>stället | ansiktsödem,<br>ödem,<br>ökad<br>kroppstemperatur,<br>onormal gång,<br>bröstkorgssmärta,<br>obehag i bröstkorgen,<br>sjukdomskänsla,<br>induration | hypotermi,<br>frossa,<br>törst,<br>utsättnings-<br>syndrom,<br>abscess vid<br>injektionsstället,<br>cellulit vid<br>injektionsstället,<br>cysta vid<br>injektionsstället,<br>hematom vid<br>injektionsstället | minskad<br>kroppst-<br>temperatur,<br>nekros vid<br>injektions-<br>stället,<br>sår vid<br>injektionsstället |
| <b>Skador och<br/>förgiftningar<br/>och<br/>behandlings-<br/>komplikationer</b>          |                   |   | fall   |   |   |

<sup>a</sup> Frekvensen för 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.

<sup>b</sup> Avser ”Hyperprolaktinemi”, se nedanför.

<sup>c</sup> Avser ”Extrapiramidala symtom”, se nedanför.

<sup>d</sup> I placebo-kontrollerade, pivotala kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,32% av de paliperidon-behandlade individerna, jämfört med en andel på 0,39% i placebogrupper. Total incidens i alla kliniska prövningar var 0,65% för alla individer som behandlats med paliperidon.

<sup>e</sup> **Sömlöshet innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** Grand mal-krampp. **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 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).

#### *Extrapiramidala symtom (EPS)*

EPS inkluderar en poolad analys av följande termer: parkinsonism (inkluderar salivhypersekretion, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kuggghjulrigiditet, 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 symptom är inkluderade vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung.

#### *Viktökning*

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

Under den 33 veckor långa öppna övergångs/underhållsperioden i en prövning för att långsiktigt förebygga återfall, uppfyllde 12 % av de paliperidon-behandlade 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. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer (t.ex. amenorré, galaktorré, menstruella rubbningar, gynekomasti) rapporterades för totalt  $< 1\%$  av patienterna.

#### Klasseffekter

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

#### Symtom

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

#### Behandling

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Paliperidone Stada 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-HT<sub>2</sub>- och dopaminerga D<sub>2</sub>-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa-1-adrenerga receptorer och, i mindre utsträckning, H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa-2-adrenerga receptorer. Den farmakologiska aktiviteten hos (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon är kvalitativt och kvantitativt likartad.

Paliperidon är inte bundet till kolinerga receptorer. Även om paliperidon är en stark D<sub>2</sub>-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 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) såsom visas i tabellen nedan.

PANSS är en validerad skattningsskala, bestående av fem faktorer, som används för att utvärdera positiva symtom, negativa symtom, desorganiserat tankemönster, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression. Funktion utvärderades med hjälp av PSP-skalan (Personal and Social Performance scale).

PSP är en validerad skala där läkare bedömer patientens personliga och sociala funktion inom fyra områden: socialt värdefulla aktiviteter (arbete och studier), personliga och sociala relationer, förmågan att ta hand om sig själv samt störande och aggressiva beteenden.

I en 13 veckor lång studie (n = 636) som jämförde tre fasta doser av paliperidon (inledande deltamuskelinjektion på 150 mg följt av 3 gluteus- eller deltadoser på antingen 25 mg/4 veckor, 100 mg/4 veckor eller 150 mg/4 veckor) med placebo förbättrade samtliga paliperidon-doser den totala PANSS-poängen mer än placebo. I denna studie uppvisade både behandlingsgruppen 100 mg/4 veckor och 150 mg/4 veckor, men inte gruppen 25 mg/4 veckor, statistiskt signifikant förbättring av PSP-poäng jämfört med placebo.

Dessa resultat stöder att effekt erhålls över hela behandlingsperioden och förbättring i PANSS-poäng och observerades så tidigt som dag 4, med signifikant skillnad från placebo i 25 mg- och 150 mg-paliperidon-grupperna på dag 8.

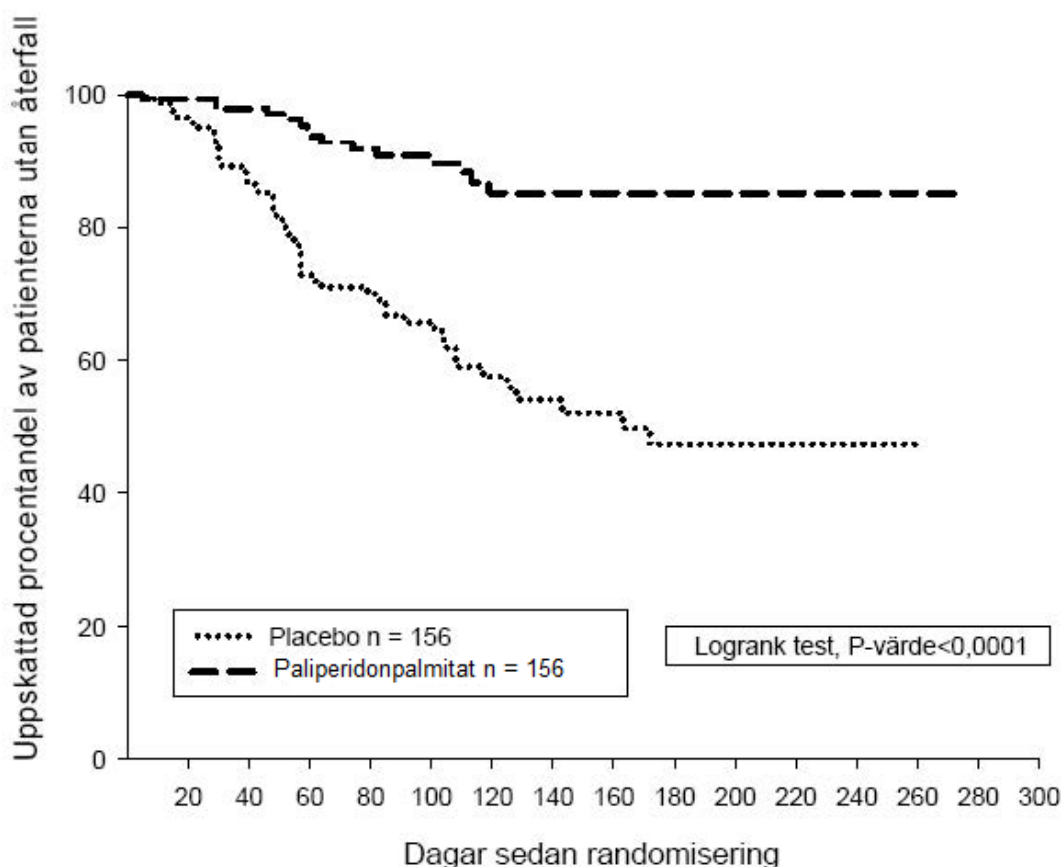
Resultaten från de övriga studierna gav statistiskt signifikanta resultat till fördel för paliperidon, förutom för 50 mg-dosen i en studie (se tabellen nedan).

| 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        |
| <b>R092670-PSY-3007 *</b>   | 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        |
| <b>R092670-PSY-3003</b>   | 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         | --            |
| <b>R092670-PSY-3004</b>   | 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        |               |
| <b>R092670-SCH-201</b>  | n = 66       |               | n = 63        | n = 68        |               |
| Medelvärde vid baslinjen (SA)   | 87,8 (13,90) | --            | 88,0 (12,39)  | 85,2 (11,09)  | --            |
| Medelförändring (SA)  | 6,2 (18,25)  |               | -5,2 (21,52)  | -7,8 (19,40)  |               |
| p-värde (mot placebo)   | --           |               | 0,001         | <0,0001       |               |

\* För studie R092670-PSY-3007 gavs en insättningsdos på 150 mg till alla patienter i paliperidon-behandlingsgrupperna på dag 1, varefter dosregimen för respektive grupp följdes. Observera: negativ förändring av poängen innebär förbättring.

#### *Upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall av schizofreni*

Paliperidons 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 paliperidondoser 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  $\leq 75$ . Dosjusteringar tilläts endast i de första 12 veckorna av underhållsperioden. Totalt 410 stabiliserade patienter randomiserades till att antingen få paliperidon (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 så tidigt som dag 1 och varar under minst 4 månader.

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

Den absoluta biotillgängligheten av paliperidonpalmitat efter administrering av paliperidon 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 <sup>14</sup>C-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 bensisoxazoloklyvning. 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 metaboliserare av CYP2D6-substrat. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att paliperidon inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5.

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

#### Långtidsverkande injektioner av paliperidonpalmitat jämfört med orala depotberedningar av paliperidon

Paliperidone Stada har utformats för att frisätta paliperidon under en månad medan orala depotberedningar av paliperidon administreras dagligen. Insättningsregimen för paliperidon (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 depottablett paliperidon 6-12 mg. Användningen av insättningsregimen för paliperidon möjliggjorde att patienterna låg i samma exponeringsintervall som med depottablett paliperidon 6-12 mg även vid de lägsta koncentrationerna dagen före dosering (dag 8 och dag 36). På grund av skillnaden i medianvärdet hos de farmakokinetiska profilerna för de två läkemedlen ska försiktighet iaktas när man gör direkta jämförelser av deras farmakokinetiska egenskaper.

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Nedsatt njurfunktion

Distribution av en engångsdos oralt paliperidon 3 mg depottablett studerades hos individer med varierande grad av njurfunktion. Eliminationen 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<sub>inf</sub>) på 1,5, 2,6 respektive 4,8 gånger jämfört med hos friska individer. Utifrån ett begränsat antal observationer av användning av paliperidon hos individer med lätt nedsatt njurfunktion samt farmakokinetiska simuleringar, rekommenderas en reducerad dos (se avsnitt 4.2).

### Äldre

Farmakokinetisk populationsanalys visade inte på några farmakokinetiskt åldersrelaterade skillnader.

### Kroppsmasseindex (BMI)/kroppsvikt

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

### Etnicitet

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

### 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. 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 (E432)

Makrogol  
Citronsyramonohydrat (E330)  
Dinatriumfosfat (E339)  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumhydroxid (E542) (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förfylld spruta (cyklisk-olefin-sampolymer) med kolvstång och flänsförlängare/backstopp med en ändpropp (brombutylgummi) och spetslock medföljer tillsammans med två injektionsnålar (22 G x 1½ tum, 38 mm x 0,7 mm säkerhetskanyl och en 23 G x 1 tum, 25 mm x 0,6 säkerhetskanyl).

Förpackningsstorlekar:

Förpackningen innehåller en förfylld spruta och 2 kanyler.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mg: 41977  
50 mg: 41978  
75 mg: 41979  
100 mg: 41980  
150 mg: 41981

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**



5.4.2024