

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Paliperidon Krka 3 mg depottabletter
Paliperidon Krka 6 mg depottabletter
Paliperidon Krka 9 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

3 mg: Varje depottablett innehåller 3 mg paliperidon.
6 mg: Varje depottablett innehåller 6 mg paliperidon.
9 mg: Varje depottablett innehåller 9 mg paliperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett (Tablett)

3 mg: Vita till gråvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med eventuellt ojäm yta och märkta med P3 på ena sidan av tabletten. Diameter: cirka 9 mm.
6 mg: Brungula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med eventuellt ojäm yta och märkta med P6 på ena sidan av tabletten. Diameter: cirka 9 mm.
9 mg: Rosaaktiga, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med eventuellt ojäm yta och märkta med P9 på ena sidan av tabletten. Diameter: cirka 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paliperidon Krka är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna och ungdomar 15 år och äldre.

Paliperidon Krka är indicerat för behandling av schizoaffektivt syndrom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Schizofreni (vuxna)

Den rekommenderade dosen av Paliperidon Krka för behandling av schizofreni hos vuxna är 6 mg en gång per dag, med intag på morgonen. Någon initial dositering krävs inte. För vissa patienter kan det vara en fördel med lägre eller högre dosering inom det rekommenderade intervallet på 3 mg till 12 mg en gång per dag. Dosjustering, om sådan är indicerad, skall göras endast efter förnyad klinisk bedömning. Då dosökning är indicerad rekommenderas stegvisa ökningar om 3 mg/dag, vilka generellt inte bör göras oftare än var 5:e dag.

Schizoaffektivt syndrom (vuxna)

Den rekommenderade dosen av Paliperidon Krka för behandling av schizoaffektivt syndrom hos vuxna är 6 mg en gång per dag, med intag på morgonen. Någon initial dositering krävs inte. För

vissa patienter kan det vara en fördel med högre dosering inom det rekommenderade intervallet på 6 mg till 12 mg en gång per dag. Dosjustering, om sådan är indicerad, skall göras endast efter förnyad klinisk bedömning. Då dosökning är indicerad rekommenderas stegvisa ökningar om 3 mg/dag, vilka generellt inte bör göras oftare än var 4:e dag.

Vid byte till andra antipsykotiska läkemedel

Det finns inga systematiskt insamlade data som specifikt gäller patienter som byter från Paliperidon Krka till andra antipsykotiska läkemedel. Beroende på skillnader i farmakodynamisk och farmakokinetisk profil mellan olika antipsykotiska läkemedel behövs uppföljning av läkare när byte till ett annat antipsykotiskt läkemedel bedöms som lämpligt från medicinsk synpunkt.

Äldre

Dosrekommendationerna för äldre patienter med normal njurfunktion (≥ 80 ml/min) är desamma som för vuxna med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha försämrad njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas som en anpassning till deras njurfunktionsstatus (se Nedsatt njurfunktion nedan). Paliperidon Krka skall användas med försiktighet till äldre patienter med demens och riskfaktorer för stroke (se avsnitt 4.4). Säkerhet och effekt för Paliperidon Krka hos patienter > 65 år med schizoaffektivt syndrom har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Då paliperidon inte har studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion, rekommenderas försiktighet i fråga om sådana patienter.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80 ml/min) är den rekommenderade startdosen 3 mg en gång per dag. Dosen kan höjas till 6 mg en gång dagligen baserat på klinisk respons och tolerabilitet.

För patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 10 till < 50 ml/min) är den rekommenderade startdosen av paliperidon 3 mg varannan dag, vilket kan ökas till 3 mg en gång per dag efter förnyad klinisk bedömning. Då paliperidon inte har studerats på patienter med kreatininclearance lägre än 10 ml/min, rekommenderas inte användning till sådana patienter.

Pediatrisk population

Schizofreni: Den rekommenderade startdosen av Paliperidon Krka för behandling av schizofreni hos ungdomar 15 år och äldre är 3 mg en gång per dag intaget på morgonen.

Ungdomar som väger < 51 kg: maximal rekommenderad daglig dos av Paliperidon Krka är 6 mg.

Ungdomar som väger ≥ 51 kg: maximal rekommenderad daglig dos av Paliperidon Krka är 12 mg.

Om dosjustering är indicerad bör den bara ske efter en ny klinisk bedömning baserad på patientens individuella behov. När dosökningar är indicerade rekommenderas ökningar om 3 mg/dag och de bör i allmänhet ske med ett mellanrum på 5 dagar eller mer. Säkerhet och effekt för paliperidon vid behandling av schizofreni hos ungdomar mellan 12 och 14 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas. Det finns ingen relevant användning av Paliperidon Krka till barn under 12 år.

Schizoaffektivt syndrom: Säkerhet och effekt för paliperidon vid behandling av schizoaffektivt syndrom hos ungdomar mellan 12 och 17 år har inte studerats eller fastställts. Det finns ingen relevant användning av Paliperidon Krka till barn under 12 år.

Andra särskilda populationer

Ingen dosjustering för Paliperidon Krka rekommenderas utifrån kön, etnicitet eller rökstatus.

Administreringssätt

Paliperidon Krka är avsett för oral administrering. Depottabletten skall sväljas hel tillsammans med dryck och får inte tuggas, delas eller krossas. Den aktiva substansen är innesluten i ett icke-absorberbart skal, utformat så att den aktiva substansen skall frisättas med kontrollerad hastighet. Tablettskalet, jämte olösliga beståndsdelar i tablettkärnan, elimineras från kroppen. Patienter skall därför inte bli oroliga om de emellanåt lägger märke till något i avföringen som ser ut som en tablett.

Administreringen av Paliperidon Krka skall vara standardiserad i förhållande till födointag (se avsnitt 5.2). Patienten skall instrueras att alltid ta Paliperidon Krka på fastande mage, alternativt alltid tillsammans med frukost, och att inte alternera mellan intag på fastande mage och intag tillsammans med mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med schizoaffektivt syndrom som behandlas med paliperidon ska följas upp noga för att se om ett eventuellt skifte från maniska till depressiva symtom äger rum.

QT-intervall

Försiktighet ska iakttas när paliperidon förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller 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, påverkad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinas, har rapporterats uppträda vid behandling med paliperidon. Ytterligare kliniska tecken kan vara av myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom skall alla antipsykotiska läkemedel, inklusive Paliperidon Krka, sättas ut.

Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har satts i samband med framkallande 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 skall utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive Paliperidon Krka, övervägas.

Försiktighet bör iakttas 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 antipsykotiska läkemedel inklusive 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 behandlingen. Utsättning av paliperidon ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antalet vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer. Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal < 1 x 10⁹/l) ska avsluta behandlingen med paliperidon och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes har rapporterats under behandling med paliperidon. I vissa fall har det rapporterats en föregående viktökning, vilket kan vara en predisponerande faktor. Samband med ketoacidosis har rapporterats i mycket sällsynta fall och med diabeteskoma i sällsynta fall. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med något atypiskt antipsykotiskt läkemedel, inklusive paliperidon, ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrade glukoskontroll.

Viktökning

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

Hyperprolaktinemi

Vävnadsodlingsstudier tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Ingen klar koppling till administrering av antipsykotika har hittills kunnat påvisas vid kliniska och epidemiologiska studier, men försiktighet rekommenderas dock för patienter med relevant sjukdomshistoria. Paliperidon ska användas med försiktighet hos patienter med tumörer som kan vara prolaktinberoende.

Ortostatisk hypotension

Paliperidon kan utlösa ortostatisk hypotension hos vissa patienter, beroende på medlets alfablockerande aktivitet.

Baserat på poolade data från de tre placebokontrollerade, 6 veckor långa prövningarna med paliperidon i fast dos (3, 6, 9 och 12 mg), har ortostatisk hypotension rapporterats av 2,5 % av patienterna som behandlades med paliperidon, jämfört med 0,8 % av patienterna som behandlades med placebo. Paliperidon skall användas med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt eller -ischemi, överledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom eller tillstånd som predisponerar för hypotension (t.ex. dehydrering och hypovolemi).

Kramper

Paliperidon skall användas med försiktighet till patienter med anamnes på kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Risk för gastrointestinal obstruktion

Eftersom Paliperidon Krka-tabletten är icke-deformerbar och inte påtagligt ändrar form i mag-tarmkanalen, skall Paliperidon Krka normalt sett inte ges till patienter med konstaterad svår gastrointestinal förträngning (patologisk eller iatrogen) och inte heller till patienter med dysfagi eller stora svårigheter med att svälja tabletter. Sällsynta fall av obstruktiva symtom har rapporterats hos patienter med kända strikturer, i samband med intag av läkemedel i icke-deformerbara depotberedningar. Beroende på utformningen som depotberedning skall Paliperidon Krka endast användas till patienter som klarar att svälja tabletterna hela.

Tillstånd med minskad passagetid genom mag-tarmkanalen

Tillstånd som leder till kortare passagetid i mag-tarmkanalen, t.ex. sjukdomar associerade med kronisk svår diarré, kan medföra minskat upptag av paliperidon.

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna av paliperidon är ökade hos patienter med nedsatt njurfunktion, varför dosjustering kan behövas hos vissa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Inga data finns att tillgå för patienter med kreatininclearance lägre än 10 ml/min. Paliperidon bör inte användas till patienter med kreatininclearance lägre än 10 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns att tillgå för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C). Försiktighet rekommenderas om paliperidon används till sådana patienter.

Äldre patienter med demens

Paliperidon har inte studerats på äldre patienter med demens. Erfarenheterna av risperidon anses gälla också 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 noterats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar på dementa patienter behandlade med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol och olanzapin. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. Paliperidon ska ges med försiktighet till äldre patienter med demens vilka har riskfaktorer för stroke.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Läkare skall väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av paliperidon till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens (DLB), 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 (inklusive risperidon) med α -adrenerg blockerande effekt har rapporterats inducera priapism. Efter marknadsintroduktionen har priapism även rapporterats för paliperidon, vilken är den aktiva metaboliten av risperidon. Patienter ska upplysas om att uppsöka akutsjukvård i de fall då priapism inte upphört inom 3-4 timmar.

Reglering av kroppstemperatur

Rubbning av kroppens förmåga att sänka kroppstemperaturen har kunnat sättas i samband med antipsykotiska läkemedel. Adekvat omhändertagande förordas när man förskriver paliperidon till patienter som kommer att hamna i tillstånd 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 för neuroleptika. Eftersom patienter som behandlas med neuroleptika ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för venös tromboembolism bör alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med paliperidon och preventiva åtgärder sättas in.

Antiemetisk effekt

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

Pediatrik population

Den sedativa effekten av paliperidon ska övervakas noggrant i denna population. En förändring av tidpunkten för administrering av paliperidon kan förbättra den sederande påverkan på patienten.

På grund av de eventuella effekterna av långvarig hyperprolaktinemi på tillväxt och könsmognad hos ungdomar bör regelbunden klinisk bedömning av endokrinologisk status övervägas, inklusive kontroll av längd, vikt, könsmognad, menstruell funktion och andra eventuella prolaktinrelaterade effekter.

Under behandling med paliperidon ska extrapyramidala symtom och andra rörelserubbningar undersökas regelbundet.

För specifika doseringsrekommendationer till den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2.

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.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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, exempelvis antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid), antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa andra neuroleptika och vissa malariamedel (t.ex. meflokin).

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. *In vitro*-studier visar att paliperidon inte inducerar CYP1A2-aktivitet.

Mot bakgrund av de primära CNS-effekterna hos paliperidon (se avsnitt 4.8), skall paliperidon användas med försiktighet 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, skall var och en av behandlingarna förskrivas i lägsta effektiva dos.

På grund av medlets potential för att framkalla ortostatisk hypotension (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, tricykliska antidepressiva läkemedel.

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

Inga studier av interaktionen mellan paliperidon och litium har utförts, men det är inte troligt att en farmakokinetisk interaktion förekommer.

Samtidig administrering av paliperidon 12 mg en gång dagligen och valproat-depottabletter (500 mg till 2000 mg en gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken vid steady-state för valproat. Samtidig administrering av paliperidon och valproat-depottabletter ökade exponeringen för paliperidon (se nedan).

Potential hos andra läkemedel att påverka paliperidon

Studier *in vitro* tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 i ytterst liten omfattning kan vara involverade i paliperidons metabolism, men det finns inga indikationer varken *in vitro* eller *in vivo* på att dessa isoenzymer spelar någon betydelsefull roll i paliperidons metabolism. Samtidig tillförsel av paliperidon och paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, visade ingen kliniskt signifikant effekt på paliperidons farmakokinetik. *In vitro* studier har visat att paliperidon är ett substrat till P-glykoprotein (P-gp).

Samtidig administrering av paliperidon en gång dagligen och karbamazepin 200 mg två gånger dagligen orsakade en minskning på uppskattningsvis 37 % av medel $C_{\max}$ och AUC av paliperidon vid steady-state. Denna minskning orsakas, till största delen, av en ökning på 35 % av paliperidons renala clearance, vilken troligen beror på karbamazepins inducering av renalt P-gp. En obetydlig minskning av mängden aktiv substans utsöndrad 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 insättande av karbamazepin ska dosen av paliperidon utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättande av karbamazepin, då dosen av paliperidon ska utvärderas och sänkas vid behov. Det tar 2-3 veckor innan full induktion fås och vid utsättandet av induceraren tar det ungefär lika lång tid innan effekten avtar. Andra läkemedel eller naturläkemedel, som är inducerare, t.ex. rifampicin och Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan ha liknande effekt på paliperidon.

Läkemedel som påverkar passagetiden genom mag-tarmkanalen kan påverka upptaget av paliperidon, t.ex. metoklopramid.

Samtidig administrering av en engångsdos paliperidon 12 mg och valproat-depottabletter (två tabletter à 500 mg en gång dagligen) resulterade i en ökning av $C_{\max}$ och AUC för paliperidon med ungefär 50 %. Dosreduktion av paliperidon bör efter en klinisk bedömning övervägas när paliperidon administreras samtidigt som valproat.

Samtidig användning av paliperidon och risperidon

Samtidig användning av paliperidon och oralt risperidon rekommenderas inte eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon och kombinationen av de två kan leda till additiv paliperidonexponering.

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).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med paliperidon saknas. Paliperidon var inte teratogent i djurstudier, men andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter sågs (se avsnitt 5.3). Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive 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 skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om utsättning under graviditet är nödvändig, bör den inte ske plötsligt.

Amning

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

Fertilitet

Inga relevanta effekter har observerats i de prekliniska studierna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paliperidon kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen (se avsnitt 4.8). Patienter skall därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet för paliperidon är känd.

4.8 Biverkningar

Vuxna

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med vuxna var huvudvärk, insomni, sederig/somnolens, parkinsonism, akatisi, takykardi, tremor, dystoni, övre luftvägsinfektion, ångest, yrsel, viktuppgång, illamående, agitation, förstoppning, kräkningar, trötthet, depression, dyspepsi, diarré, muntorrhet, tandvärk, muskuloskeletal smärta, hypertension, asteni, ryggsmärta, QT-förlängning på EKG och hosta.

Till de biverkningar som föreföll vara dosrelaterade hörde huvudvärk, sederig/somnolens, parkinsonism, akatisi, takykardi, dystoni, yrsel, tremor, övre luftvägsinfektion, dyspepsi och muskuloskeletal smärta.

I studierna av schizoaffektivt syndrom drabbades en större andel av individerna i den totala paliperidon-dosgruppen som samtidigt administrerades med ett antidepressivt läkemedel eller stämningsstabiliserande läkemedel av biverkningar jämfört med dem som behandlades med paliperidon som monoterapi.

Biverkningstabell

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen sorterade på frekvenskategori uppskattad från kliniska prövningar med paliperidon hos vuxna. Följande termer och frekvenser används: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10\,000$) och *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		bronkit, övre luftvägsinfektion, sinuit, urinvägsinfektion, influensa	lung- inflammation, luftvägs- infektion, cystit, öroninfektion, tonsillit	ögoninfektion, onykomykos, cellvävs - inflammation, akarodermatit	
Blodet och lymfsystemet			minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokrit	agranulocytos ^c , neutropeni, förhöjt eosinofilantal	

Klassificering av organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
Immunsystemet				anafylaktisk reaktion, hypersensitivitet	
Endokrina systemet			hyper-prolaktinemi ^a	inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ^c , glukos i urinen	
Metabolism och nutrition		viktökning, aptitökning, viktninskning, aptitminskning	diabetes mellitus ^d , hyperglykemi, ökat midjemått, anorexi, ökade triglycerider	vattenförgiftning, diabetisk ketoacidosis ^c , hypoglykemi, polydipsi, ökat kolesterol	hyperinsulinemi
Psykiska störningar	insomni ^e	mani, agitation, depression, ångest	sömnproblem, förvirrings - tillstånd, minskad libido, anorgasmi, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, känslomässig avtrubning ^c	
Centrala och perifera nervsystemet	parkinsonism ^b , akatisi ^b , sedation/somnolens, huvudvärk	dystoni ^b , yrsel, dyskinesi ^b , tremor ^b	tardiv dyskinesi, krampanfall ^e , svimning, psykomotorisk hyperaktivitet, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli ^c , medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad ^c , diabeteskoma ^c , balansstörning, koordinations-svårigheter, huvudtremor ^c	
Ögon		dimsyn	fotofobi, konjunktivit, torra ögon	glaukom, ögonrörelse-störningar ^c , ögonrullningar ^c , ökat tårflöde, okulär hyperemi	
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		atrioventrikulärt block, retlednings-störningar, QT-förlängning på EKG, bradykardi, takykardi	sinusarytmi, onormalt EKG, palpitationer	förmaksflimmer, posturalt ortostatiskt takykardisyndrom ^c	
Blodkärl		ortostatisk hypotension, hypertension	hypotension	lungembolism, venös trombos, ischemi, flushing	

Klassificering av organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
Andnings- vägar, bröstkorg och mediastinum		faryngolaryngeal smärta, hosta, nästäppa	dyspné, pipande och väsande andning, epistaxis	sömnapné syndrom, hyperventilering, aspirations-pneumoni, täpphet i luftvägarna, dysfoni	lungstas
Magtarm- kanalen		buksmärta, bukbesvär, kräkning, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	svullen tunga, gastroenterit, dysfagi, uppbåshet	pankreatit ^c , tunntarms- obstruktion, ileus, fecesinkontinens, fekalom ^c , keilit	
Lever och gallvägar		transaminas- ökning	gamma-glutamyl- transferas-ökning, leverenzym- ökning	gulsot	
Hud och subkutan vävnad		pruritus, utslag	urtikaria, alopeci, eksem, akne	angioödem, läkemedelsutslag ^c , hyperkeratos, torr hud, erytem, missfärgning av hud, seborroisk dermatit, mjäll	
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatin- fosfokinas i blod, muskelspasmer, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys ^c , onormal hållning ^c	
Njurar och urinvägar			urininkontinens, pollakisuri, urinretention, dysuri		
Graviditet, puerperium och perinatal- period				neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6) ^c	

Klassificering av organsystem	Biverkning				
	Frekvens				
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel		amenorré	erektil dysfunktion, ejakulations- störning, menstruations- störning ^e , galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär	priapism ^c , fördröjd menstruation ^c , gynekomasti, svullna bröst, bröstförstoring ^c , vätskeutsöndring från brösten, vaginal flytning	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		pyrexia, asteni, utmattning	ansiktsödem, ödem ^e , frossa, ökad kropps- temperatur, onormal gång, ökad törst, bröstkorgs- smärta, obehag i bröstkorgen, sjukdoms-känsla	hypotermi ^c , minskad kroppstemperatur ^c , utsättningssyndrom ^c , induration ^c	
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer			fall		

^a Se "Hyperprolaktinemi" nedan.

^b Se "Extrapyramidala störningar" nedan.

^c Har ej observerats i kliniska prövningar med paliperidon, men observerats efter marknadsföringsgodkännandet.

^d I placebo-kontrollerade, pivotala kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,05 % av de paliperidon-behandlade individerna, jämfört med en andel på 0 % i placebogruppen. Total incidens i alla kliniska prövningar var 0,14 % för alla individer som behandlats med paliperidon.

^e **Insomni innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** Grand mal-kramp. **Ödem innefattar:** generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem. **Menstruationsstörning innefattar:** 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 beredningar) relevanta för varandra. Förutom biverkningarna beskrivna ovan har följande biverkningar rapporterats för risperidon och kan förväntas uppkomma vid användning av paliperidon.

Psykiska störningar: sömnrelaterad åtstörning

Centrala och perifera nervsystemet: cerebrovaskulär sjukdom

Ögon: Floppy Iris Syndrome (intraoperativt)

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: rassel

Hud och subkutan vävnad: Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys

Beskrivning av utvalda biverkningar

Extrapyramidala symtom (EPS)

I kliniska prövningar av schizofreni observerades inga skillnader mellan placebo och 3- och 6 mg-doserna av paliperidon. Dossamband för EPS sågs för de två högre doserna av paliperidon (9 och 12 mg). I kliniska prövningar av schizoaffektivt syndrom var incidensen av EPS högre än med placebo i samtliga dosgrupper, utan ett tydligt dosberoende.

EPS innefattade en poolad analys av följande termer: parkinsonism (inkluderar hypersalivation, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelspänning, akinesi, nackstelhet, muskelstelhet, parkinsonliknande gång och onormal glabella-reflex, parkinsonistisk vilotremor), akatysi (inkluderar akatysi, rastlöshet, hyperkinesi och restless legs), dyskinesi (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni (inkluderar dystoni, hypertoni, torticollis, ofrivilliga muskelsammandragningar, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, ansiktsspasm, laryngospasm, myotoni, opisthotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus) och tremor. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symptom har inkluderats, vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung.

Viktuppgång

I kliniska prövningar av schizofreni jämfördes den andel av patienterna som uppfyllde ett kriterium på viktuppgång på $\geq 7\%$ av kroppsvikten, vilket visade en liknande incidens av viktuppgång för paliperidon 3 mg och 6 mg jämfört med placebo, och en högre incidens av viktuppgång för paliperidon 9 mg och 12 mg jämfört med placebo.

I kliniska prövningar av schizoaffektivt syndrom uppvisade en högre procentandel av paliperidon-behandlade individer (5 %) en viktuppgång på $\geq 7\%$ jämfört med placebobehandlade individer (1 %). I studien som undersökte två dosgrupper (se avsnitt 5.1) var viktuppgången på $\geq 7\%$ av kroppsvikten 3 % i lågdosgruppen (3-6 mg), 7 % i gruppen som fick högre dos (9-12mg) och 1 % i placebogruppen.

Hyperprolaktinemi

I kliniska prövningar av schizofreni observerades öknings av serumprolaktin för paliperidon hos 67 % av patienterna. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer (t.ex., amenoré, galaktoré, gynekomasti, menstruationsstörningar) sågs hos totalt 2 % av patienterna. Maximala genomsnittliga öknings av serumprolaktinkoncentrationerna observerades i allmänhet på dag 15 av behandlingen, men värdena låg kvar över baslinjenivåer också vid studiens avslutning.

Klasseffekter

QT-förlängning, ventrikulärytmier (ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi), plötslig oförklarad död, hjärtstopp och torsade de pointes kan uppträda vid behandling med neuroleptika. Fall av venös tromboembolism, inkluderande fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats för neuroleptika, med okänd frekvens.

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon. Säkerhetsprofilen för risperidon kan tillämpas.

Äldre

I en studie utförd på äldre patienter med schizofreni var säkerhetsprofilen likartad den man såg hos patienter som inte tillhörde gruppen äldre. Paliperidon har inte studerats på äldre patienter med demens. I kliniska prövningar med vissa andra atypiska neuroleptika har ökad risk för död och cerebrovaskulära händelser rapporterats (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en korttids- och två långtidsstudier med paliperidon depottabletter på ungdomar 12 år och äldre med schizofreni var den totala säkerhetsprofilen liknande den som setts hos vuxna. I den poolade ungdomspopulationen med schizofreni (12 år och äldre, N = 545) exponerade för paliperidon var frekvensen och typen av biverkningar liknande dem som setts hos vuxna med undantag för följande biverkningar som rapporterades oftare hos ungdomar som fick paliperidon än hos vuxna som fick paliperidon (och oftare än med placebo): sederings/somnolens, parkinsonism, viktökning, övre luftvägsinfektion, akatysi och tremor rapporterades som mycket vanliga ($\geq 1/10$) hos ungdomar;

buksmärtor, galaktoré, gynekomasti, akne, dysartri, gastroenterit, epistaxis, öroninfektion, ökning av blodtriglycerider och vertigo rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos ungdomar.

Extrapyramidala symtom (EPS)

I en placebokontrollerad korttidsstudie med fast dos på ungdomar var incidensen av EPS högre än placebo för alla doser av paliperidon med en ökad frekvens av EPS vid högre doser. I alla studier på ungdomar var EPS vanligare hos ungdomar än hos vuxna för varje paliperidon-dos.

Viktökning

I den placebokontrollerade korttidsstudien med fast dos på ungdomar hade en högre procentandel av individerna behandlade med paliperidon (6-19 % beroende på dos) en ökning av kroppsvikt med ≥ 7 % jämfört med individer behandlade med placebo (2 %). Det fanns inget tydligt dosförhållande. I den 2-åriga långtidsstudien rapporterade individer som exponerades för paliperidon i både de dubbelblinda och öppna studierna en måttlig viktökning (4,9 kg).

Hos ungdomar ska viktökning jämföras mot förväntad normal tillväxt.

Prolaktin

I den upp till 2 år långa öppna behandlingsstudien av paliperidon på ungdomar med schizofreni inträffade förhöjda prolaktinnivåer i serum hos 48 % av kvinnorna och 60 % av männen. Biverkningar som kan tyda på en ökning av prolaktinnivåer (t.ex. amenoré, galaktoré, menstruella störningar, gynekomasti) rapporterades hos totalt 9,3 % av patienterna.

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I allmänhet kan man förvänta tecken och symtom som är ett resultat av en uppförstoring av paliperidons kända farmakologiska effekter, dvs. dåsigheit och sedering, takykardi och hypotension, QT-förlängning samt extrapyramidala symtom. Torsade de pointes och ventrikelflimmer har rapporterats i samband med överdosering. I fråga om akut överdosering skall man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

Man skall även väga in läkemedlets depotkaraktär när man tar ställning till patientens behandlingsbehov och återhämtning. Det finns ingen specifik antidot för paliperidon. Generella understödjande åtgärder skall sättas in. Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation. Kardiovaskulär övervakning skall påbörjas omedelbart och skall innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Hypotension och cirkulationskollaps skall behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Tillförsel av aktivt kol tillsammans med laxermedel skall övervägas. I fråga om svåra extrapyramidala symtom skall antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning skall fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

Paliperidon är en selektiv blockerare av monoamineffekter och har farmakologiska egenskaper som skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptika. Paliperidon binder starkt till serotonerga 5-HT₂- och dopaminerga D₂-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa₁-adrenerga receptorer och, i mindre utsträckning, H₁-histaminerga och alfa₂-adrenerga receptorer. Den farmakologiska aktiviteten hos (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon är kvalitativt och kvantitativt likartad.

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

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten hos paliperidon vid behandling av schizofreni fastställdes i tre placebokontrollerade, dubbelblinda, 6-veckor långa multicenterstudier på patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Doserna av paliperidon, vilka varierade mellan de tre studierna, fanns inom intervallet 3 till 15 mg en gång per dag. Det primära effektmåttet var definierat som en minskning av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale; Skattningsskala för positiva och negativa syndrom) så som framgår av nedanstående tabell. PANSS är en validerad skattningsskala där man använder fem faktorer för att utvärdera positiva symtom, negativa symtom, desorganiserat tankemönster, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression. Alla prövade doser av paliperidon skilde sig från placebo på dag 4 ($p < 0,05$). Till de fördefinierade sekundära effektmått hörde The Personal and Social Performance (PSP) scale och The Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) scale. I alla tre studierna var paliperidon överlägset placebo på PSP och CGI-S. Effekten utvärderades också genom att beräkna behandlingssvar (definieras som en minskning i total PANSS-poäng ≥ 30 %) som sekundärt effektmått.

Schizofrenistudier: Totalpoäng på Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) – förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF för studierna R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 och R076477-SCH-305: Intent-to-Treat-analys					
	Placebo	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Genomsnittligt bas linjevärde (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Genomsnittlig förändring (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-värde (vs placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Genomsnittligt bas linjevärde (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Genomsnittlig förändring (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-värde (vs placebo)			0,006		<0,001
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)

Schizofrenistudier: Totalpoäng på Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) – förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF för studierna R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 och R076477-SCH-305: Intent-to-Treat-analys					
(SE)					
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Genomsnittligt bas linjevärde (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Genomsnittlig förändring (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-värde (vs placebo)		<0,001		<0,001	
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. För alla 3 studierna innefattades en aktiv kontroll (olanzapin i dosen 10 mg). LOCF = last observation carried forward. Den version av PANSS som användes var graderad från 1 till 7. En 15 mg-dos ingick också i studie R076477-SCH-305, men resultaten presenteras inte eftersom detta ligger över den maximala rekommenderade dygnsdosen på 12 mg.

Schizofrenistudier: Andel individer med responderstatus för effektmått-LOCF Studier R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 och R076477-SCH-305: Intent-to-Treat-analys					
	Placebo	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Responder, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Non-responder, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-värde (vs placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Responder, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Non-responder, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P-värde (vs placebo)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Responder, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Non-responder, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P-värde (vs placebo)	--	0,001		<0,001	

I en långtidsstudie utformad för bedömning av upprätthållande av effekten var paliperidon signifikant effektivare än placebo i fråga om att upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall i schizofreni. Efter att ha behandlats för en akut episod i 6 veckor och stabiliserats i ytterligare 8 veckor med paliperidon (i doser mellan 3 och 15 mg en gång per dag) randomiserades patienterna i ett dubbelblint upplägg till att antingen fortsätta med paliperidon eller med placebo tills de fick recidiv av schizofrenisymtomen. Prövningen stoppades i ett tidigt skede av effektskäl då den visade signifikant längre tid till recidiv hos patienter som behandlades med paliperidon jämfört med placebo (p = 0,0053).

Schizoaffektivt syndrom

Effekten av paliperidon för akut behandling av psykotiska eller maniska symtom vid schizoaffektivt syndrom fastställdes i två placebokontrollerade, 6 veckor långa prövningar med vuxna individer (ej äldre). De deltagande individerna 1) uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizoaffektivt syndrom, vilket bekräftades av SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV), 2) hade en total PANSS-poäng på

minst 60 och 3) hade framträdande humörrelaterade symtom, vilket bekräftades av en poäng på minst 16 på YMRS-skalan (Young Mania Rating Scale) och/eller Hamilton-skattningsskala 21 för depression (HAM-D21). I populationen fanns individer med schizoaffektiv bipolär typ och depressiv typ. I en av studierna analyserades effekten hos 211 individer som fick flexibel dos paliperidon (3-12 mg en gång dagligen). I den andra studien analyserades effekten hos 203 individer som fick en av de två dosnivåerna av paliperidon: 6 mg med möjlighet att minska till 3 mg (n = 105) eller 12 mg med möjlighet att minska till 9 mg (n = 98) en gång dagligen. I båda studierna deltog personer som fick paliperidon antingen som monoterapi eller som ett tillägg till stämningsstabiliserande läkemedel och/eller antidepressiva läkemedel. Läkemedlet intogs på morgonen utan hänsyn tagen till måltider. Effekten utvärderades med hjälp av PANSS.

Både paliperidon-gruppen i studien med flexibel dos (doser mellan 3 och 12 mg/dag, genomsnittlig administrerad dos var 8,6 mg/dag) och gruppen som fick den högre dosen paliperidon i studien med två dosnivåer (12 mg/dag med möjlighet att minska till 9 mg/dag) visade bättre effekt än de som fick placebo, mätt med PANSS vid 6 veckor. I gruppen som fick den lägre dosnivån (6 mg/dag med möjlighet att minska till 3 mg/dag) i studien med två dosnivåer, skiljde sig inte paliperidon signifikant från placebo, mätt med PANSS. I båda studierna var det endast ett fåtal individer som fick dosen 3 mg och effekten av denna dos kunde inte fastställas. Statistiskt överlägsna förbättringar av de maniska symtomen, mätt med YMRS (sekundär effektskala), observerades hos patienter från studien med flexibla doser och i gruppen som fick den högre dosen av paliperidon i den andra studien.

Sammantaget visar dessa studier (poolade studiedata) att paliperidon förbättrade de psykotiska och maniska symtomen på schizoaffektivt syndrom jämfört med placebo när det administrerades som monoterapi eller i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel och/eller antidepressiva läkemedel. Totalt sett var emellertid storleksordningen på effekten, mätt med PANSS och YMRS, som observerades för monoterapi större än den som observerades vid samtidig behandling med antidepressiva läkemedel och/eller stämningsstabiliserande läkemedel. I den poolade populationen var vidare paliperidon inte effektivt hos patienter som samtidigt fick stämningsstabiliserande läkemedel och antidepressiva läkemedel med avseende på de psykotiska symtomen, men denna population var liten (30 responders i paliperidongruppen och 20 responders i placebogruppen). I studie SCA-3001 var dessutom effekten på de psykotiska symtomen mätt med PANSS klart mindre uttalad och nådde inte statistisk signifikans i ITT-populationen hos de patienter som samtidigt fick stämningsstabiliserande läkemedel och/eller antidepressiva läkemedel. En effekt av paliperidon på depressiva symtom har inte påvisats i dessa studier, men har påvisats i en långtidsstudie med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon (beskrivs längre ner i detta avsnitt).

En undersökning av undergrupper gav inga belägg för att behandlingssvaret skiljer sig åt på grund av kön, ålder eller geografisk region. Data var otillräckliga för att kunna undersöka om etnicitet gav upphov till differentiella effekter. Effekten utvärderades också genom att beräkna behandlingssvar (definieras som en minskning i total PANSS-poäng ≥ 30 % och CGI-C-poäng ≤ 2) som sekundärt effektmått.

Studier av schizoaffektivt syndrom: Primärt effektmått, Förändring av total PANSS-poäng från baslinjen från studie R076477-SCA-3001 och R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat-analys				
	Placebo	Paliperidon Lägre dos (3-6 mg)	Paliperidon Högre dos (9-12 mg)	Paliperidon Varierande dos (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Genomsnittlig förändring (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-värde (vs placebo)		0,187	0,003	
		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	

Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)				
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Genomsnittlig förändring (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-värde (vs placebo)				<0,001
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)				-13,5 (2,63)

Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. LOCF = last observation carried forward.

Studier av schizoaffektivt syndrom: Sekundärt effektmått, Andel individer med responderstatus vid effektmått-LOCF: Studier R076477-SCA-3001 och R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat-analysis				
	Placebo	Paliperidon Lägre dos (3-6 mg)	Paliperidon Högre dos (9-12 mg)	Paliperidon Varierande dos (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-responder, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-värde (vs placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-responder, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-värde (vs placebo)	--			0,046

Svar definieras som en minskning från baslinjen i total PANSS-poäng ≥ 30 % och CGI-C-poäng ≤ 2

I en långtidsstudie utformad för att bedöma hur effekten bibehålls var den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon signifikant effektivare än placebo för att bibehålla symptomkontroll och fördröja återfall av psykotiska, maniska och depressiva symtom på schizoaffektiv sjukdom. Efter att framgångsrikt ha blivit behandlade för en akut psykotisk eller affektiv episod i 13 veckor och stabilisering i ytterligare 12 veckor med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon (doser mellan 50 och 150 mg), randomiserades patienterna till en 15 månader lång dubbelblind återfallsförebyggande period av studien till att antingen fortsätta med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon eller placebo tills de upplevde ett återfall av schizoaffektiva symtom. Studien visade en signifikant längre tid till återfall hos patienter behandlade med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för paliperidon för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandling av schizoaffektivt syndrom. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Effekten av paliperidon vid behandling av schizofreni hos ungdomar mellan 12 och 14 år har inte fastställts.

Effekten av paliperidon hos ungdomar med schizofreni (paliperidon N = 149, placebo N = 51) studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 6 veckor lång studie med fasta doser inom dosintervallet 1,5 mg/dag till 12 mg/dag och med viktbaserad behandlingsgruppsindelning.

Individerna var 12-17 år och uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Effekt utvärderades med PANSS. Studien visade effekten för paliperidon i gruppen ungdomar med schizofreni som fick medelhög dos. Sekundär analys av dosen visade effekt med doserna 3 mg, 6 mg och 12 mg givet en gång dagligen.

Studien av schizofreni på ungdomar: R076477-PSZ-3001: 6-veckor, fast dos, placebokontrollerad studie, Intent-to-Treat-analys. Förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF.				
	Placebo N=51	Paliperidon Låg dos 1,5 mg N=54	Paliperidon Medelhög dos 3 eller 6 mg* N=48	Paliperidon Hög dos 6 eller 12 mg** N=47
Förändring i PANSS-poäng				
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Genomsnittlig förändring (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-värde (vs placebo)		0,508	0,006	0,086
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Responderanalys				
Responder, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-responder, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-värde (vs placebo)		0,479	0,001	0,043

Svar definieras som en minskning från baslinjen i total PANSS-poäng ≥ 20 %

Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. LOCF = last observation carried forward.

*Medelhög dosgrupp: 3 mg för individer < 51 kg, 6 mg för individer ≥ 51 kg

**Högdosgrupp: 6 mg för individer < 51 kg, 12 mg för individer ≥ 51 kg

Effekten av paliperidon vid ett varierande dosintervall från 3 mg/dag till 9 mg/dag hos ungdomar (12 år och äldre) med schizofreni (paliperidon N = 112, aripiprazol N = 114) utvärderades också i en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som omfattade en 8 veckor lång, dubbelblind akut fas och en 18 veckor lång dubbelblind underhållsfas. Förändringen från baslinjen i total PANSS-poäng från vecka 8 till vecka 26 var numeriskt likartad mellan behandlingsgruppen som fick paliperidon respektive aripiprazol. Dessutom var skillnaden i procent av patienter som visade ≥ 20 % förbättring i total PANSS-poäng vecka 26 mellan de två behandlingsgrupperna numeriskt likartad.

Studien av schizofreni på ungdomar: R076477-PSZ-3003: 26 veckor lång, varierande dos, aktivt kontrollerad studie, Intent-to-Treat-analys. Förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF.		
	Paliperidon 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Förändring i PANSS-poäng 8 veckor, akut effektmått		
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Genomsnittlig förändring (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-värde (vs aripiprazol)	0,935	
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)	0,1 (1,83)	
Förändring i PANSS-poäng 26 veckor effekt		
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Genomsnittlig förändring (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-värde (vs aripiprazol)	0,877	
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)	-0,3 (2,20)	

Studien av schizofreni på ungdomar: R076477-PSZ-3003: 26 veckor lång, varierande dos, aktivt kontrollerad studie, Intent-to-Treat-analys. Förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF.		
kvadratmedelvärden (SE)		
Responderanalys		
Effektmått 26 veckor		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-värde (vs aripiprazol)	0,444	

Svar definieras som en minskning från baslinjen i total PANSS-poäng ≥ 20 %

Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. LOCF = last observation carried forward.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för paliperidon efter administrering av paliperidon är dosproportionell inom det rekommenderade kliniska dosområdet.

Absorption

Efter en engångsdos uppvisar paliperidon en gradvis stigande frisättningshastighet som får plasmakoncentrationen av paliperidon att stadigt öka, tills den når maximal plasmakoncentration (C_{max}) ungefär 24 timmar efter dosering. Med dosering av paliperidon en gång per dygn uppnås steady state-koncentrationer av paliperidon inom 4–5 dagars dosering hos de flesta patienter.

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon. Frisättningsegenskaperna hos paliperidon depottabletter resulterar i minimala fluktuationer max/min jämfört med dem som observerats för risperidon med omedelbar frisättning (fluktuationsindex 38 % kontra 125 %).

Den absoluta orala biotillgängligheten för paliperidon efter administrering är 28 % (90 % KI var 23–33 %).

Administrering av paliperidon depottabletter tillsammans med en standardmåltid med högt fett-/högt kaloriinnehåll ger en ökning av C_{max} och AUC för paliperidon på upp till 50–60 % jämfört med administrering på fastande mage.

Distribution

Paliperidon har snabb distribution. Distributionsvolymen är 487 l. Plasmaproteinbindningsgraden för paliperidon är 74 %. Det binder primärt till α_1 -surt glykoprotein och albumin.

Metabolism och eliminering

En vecka efter administrering av en oral engångsdos på 1 mg ^{14}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 bensisoxazolklyvning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns ingen evidens *in vivo* för att dessa isoenzymer spelar någon betydande roll i paliperidons metabolism. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga märkbara skillnader i skenbar clearance av paliperidon efter administrering 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. Den terminala eliminationshalveringstiden för paliperidon är omkring 23 timmar.

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.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Paliperidon metaboliseras inte i någon större utsträckning i levern. I en studie av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var plasmakoncentrationerna av fritt paliperidon liknande dem för friska patienter. Data saknas beträffande patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av paliperidon minskar med avtagande njurfunktion. Totalclearance av paliperidon var minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion med 32 % vid lätt (Kreatinin clearance [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. Den genomsnittliga terminala eliminationshalveringstiden för paliperidon var 24, 40 respektive 51 timmar hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med 23 timmar hos patienter med normal njurfunktion (CrCl ≥ 80 ml/min).

Äldre

Data från en farmakokinetisk studie av äldre patienter (≥ 65 år, n = 26) visade att oralt clearance vid steady state för paliperidon efter administrering var 20 % lägre i jämförelse med yngre vuxna patienter (18–45 år, n = 28). Det fanns dock inga märkbara ålderseffekter i den farmakokinetiska populationsanalysen där schizofrenipatienter ingick efter korrektion av åldersrelaterade minskningar av CrCl.

Ungdomar

Systemexponering för paliperidon hos ungdomar (15 år och äldre) var jämförbar med den hos vuxna. Hos ungdomar som vägde < 51 kg observerades 23 % högre exponering än hos ungdomar som vägde ≥ 51 kg. Ålder ensamt påverkade inte paliperidonexponeringen.

Etnicitet

Farmakokinetisk populationsanalys gav inga belägg för etnicitetsrelaterade skillnader i paliperidons farmakokinetik efter administrering.

Kön

Oralt clearance av paliperidon efter administrering av paliperidon är ungefär 19 % lägre hos kvinnor än hos män. Denna skillnad förklaras till största delen av skillnader mellan män och kvinnor i fråga om fettfri kroppsmassa och kreatininclearance.

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. En populationsfarmakokinetisk analys visade något lägre exponering för paliperidon hos rökare jämfört med icke-rökare. Det är dock osannolikt att denna skillnad skulle vara av klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på råtta och hund med upprepade dosering av paliperidon visade i huvudsak farmakologiska effekter, såsom sedering och prolaktinmedierade effekter på bröstkörtlar och genitalier. Paliperidon var inte teratogent på råtta och kanin. I reproduktionsstudier på råtta med risperidon, vilket i stor utsträckning omvandlas till paliperidon hos råtta och människa, sågs minskad födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman. Paliperidon var inte gentoxiskt i ett använt testbatteri. I orala karcinogenicitetsstudier av risperidon på råtta och mus observerades öknings av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Dessa tumörer kan relateras till förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i form av risk för människa är inte känd.

I en 7 veckor lång studie på unga råttor administrerades orala doser av paliperidon upp till 2,5 mg/kg/dag, motsvarande en exponering som var ungefär densamma som den kliniska exponeringen

baserad på AUC, observerades inga effekter på tillväxt, könsmognad och reproduktionsförmåga. Paliperidon hämmade inte utvecklingen av det neurologiska betendet hos hanar vid doser upp till 2,5 mg/kg/dag. Vid 2,5 mg/kg/dag till honor noterades effekt på inläring och minne. Effekten noterades inte efter utsättande av behandling. I en 40 veckors toxicitetsstudie på unga hundar med orala doser av risperidon (som i stor omfattning omvandlas till paliperidon) upp till 5 mg/kg/dag, observerades effekter på könsmognad, tillväxt av rörben och bentäthet i femur från 3 gånger den kliniska exponeringen baserad på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Makrogol 200 000

Makrogol 7 000 000

Makrogol 4000

Butylhydroxitoluen

Povidon

Natriumklorid

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Röd järnoxid (E172)

Hydroxipropylcellulosa

Cellulosaacetat

Ytterhölje

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Propylenglykol

Gul järnoxid (E172) – endast för 6 mg tabletter

Röd järnoxid (E172) – endast för 9 mg tabletter

Märkbläck

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister (OPA/Al/PVC//Al): 14x1, 28x1, 56x1 depottabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3 mg: 56360

6 mg: 56361

9 mg: 56362

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-05-18

Datum för förnyat godkännande: 2023-03-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-20

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

www.lakemedelsverket.se