

 7. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paliperidon ”2care4”, depottabletter (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

 30761

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Paliperidon ”2care4”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

9 mg: Hver depottablet indeholder 9 mg paliperidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter (Tabletter) (2care4)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Paliperidon ”2care4” er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og derover.

Paliperidon ”2care4” er indiceret til behandling af skizo‑affektiv psykose hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Dosering

*Skizofreni (voksne)*

Den anbefalede dosis af Paliperidon ”2care4” til behandling af skizofreni hos voksne er 6 mg én gang dagligt, administreret om morgenen. Initial dosistitrering er ikke nødvendig. Nogle patienter kan have gavn af en lavere eller højere dosis inden for det anbefalede område på 3 mg til 12 mg én gang dagligt. Hvis dosisjustering er indiceret, bør den kun finde sted efter klinisk revurdering. Hvis dosisøgning er indiceret, anbefales trin à 3 mg/dag, og intervallet bør generelt være længere end 5 dage.

*Skizo-affektiv psykose (voksne)*

Den anbefalede dosis af Paliperidon ”2care4” til behandling af skizo-affektiv psykose hos voksne er 6 mg én gang dagligt, administreret om morgenen. Initial dosistitrering er ikke nødvendig. Nogle patienter kan have gavn af højere doser inden for det anbefalede område på 6 mg til 12 mg én gang dagligt. Hvis dosisjustering er indiceret, bør det kun ske efter klinisk revurdering. Hvis dosisøgning er indiceret, anbefales trin à 3 mg/dag, og intervallet bør generelt være længere end 4 dage.

*Skift til andre antipsykotika*

Der foreligger ingen systematisk indsamlede data, som specifikt vedrører skift af patienter fra Paliperidon ”2care4” til andre antipsykotika. Da forskellige antipsykotika ikke har samme farmakodynamiske og farmakokinetiske profil, skal et medicinsk relevant skift til et andet antipsykotisk lægemiddel ske under lægeligt opsyn.

*Ældre*

Den anbefalede dosis til ældre med normal nyrefunktion (≥ 80 ml/min.) er den samme som for voksne med normal nyrefunktion. Eftersom ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, kan der dog være behov for dosisjustering alt efter nyrefunktionsstatus (se afsnittet Nedsat nyrefunktion nedenfor). Paliperidon ”2care4” bør anvendes med forsigtighed til ældre patienter med demens og samtidig risiko for slagtilfælde (se pkt. 4.4). Paliperidon ”2care4”s sikkerhed og virkning hos patienter > 65 år med skizo‑affektiv psykose er ikke undersøgt.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Eftersom paliperidon ikke er undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, bør der udvises forsigtighed hos disse patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min.) er den anbefalede startdosis 3 mg én gang dagligt. Baseret på klinisk respons og tolerabilitet kan dosis forhøjes til 6 mg én gang dagligt.

Til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 10 til < 50 ml/min.) er den anbefalede startdosis af paliperidon 3 mg hver anden dag, hvilket kan øges til 3 mg én gang dagligt efter klinisk vurdering. Eftersom paliperidon ikke er undersøgt hos patienter med kreatininclearance under 10 ml/min., bør paliperidon ikke bruges til disse patienter.

**Pædiatrisk population**

Skizofreni: Den anbefalede startdosis af Paliperidon ”2care4” til behandling af skizofreni hos unge over 15 år er 3 mg én gang dagligt, administreret om morgenen.

Unge, der vejer < 51 kg: Den maksimale anbefalede daglige dosis af Paliperidon ”2care4” er 6 mg.

Unge, der vejer ≥ 51 kg: Den maksimale anbefalede daglige dosis af Paliperidon ”2care4” er 12 mg.

Hvis dosisjustering er indiceret, bør dette kun ske efter klinisk revurdering ud fra patientens individuelle behov. Hvis dosisøgning er indiceret, anbefales trin på 3 mg/dag, og intervallet bør generelt være på 5 dage eller mere. Paliperidonss sikkerhed og virkning ved behandling af skizofreni hos unge i alderen 12 til 14 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Det er ikke relevant at anvende Paliperidon ”2care4” til børn under 12 år.

Skizo‑affektiv psykose: Paliperidon ”2care4”s sikkerhed og virkning ved behandling af skizo‑affektiv psykose hos patienter i alderen 12 til 17 år er ikke blevet undersøgt eller klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Paliperidon ”2care4” til børn under 12 år.

*Andre særlige befolkningsgrupper*

Der er ikke behov for dosisjustering af Paliperidon ”2care4” på baggrund af køn, race eller rygning.

Administration

Paliperidon ”2care4” er til oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel med væske og må ikke tygges, deles eller knuses. Det aktive stof er indkapslet i en ikke-absorberbar skal, som afgiver det aktive stof i kontrollerede mængder. Tabletskallen og kernens uopløselige dele elimineres fra kroppen. Patienterne bør ikke blive bekymrede, hvis de opdager tabletlignende rester i afføringen.

Administration af Paliperidon ”2care4” skal fastsættes i forhold til fødeindtagelsen (se pkt. 5.2). Patienten bør vejledes om altid at indtage Paliperidon ”2care4” fastende eller altid sammen med morgenmaden og ikke skifte mellem administration i fastende tilstand og i forbindelse med et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, risperidon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter med skizo‑affektiv psykose, der behandles med paliperidon, skal overvåges omhyggeligt for et potentielt skift fra maniske til depressive symptomer.

QT‑interval

Der bør udvises forsigtighed, når paliperidon ordineres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller familiær disposition for forlængelse af QT‑intervallet og ved samtidig brug af andre lægemidler, som menes at forlænge QT‑intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som er karakteriseret ved hypertermi, muskelstivhed, autonome symptomer, ændret bevidsthed og forhøjet serum-kreatinkinaseniveau, er rapporteret ved behandling med paliperidon. Yderligere kliniske tegn kan omfatte myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på malignt neuroleptikasyndrom, bør alle antipsykotika, herunder Paliperidon ”2care4”, seponeres.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Lægemidler med dopaminreceptorantagonistiske egenskaber er blevet forbundet med induktion af tardiv dyskinesi, som er karakteriseret ved rytmiske, ufrivillige bevægelser, især af tunge og/eller ansigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi, bør seponering af alle antipsykotika, herunder Paliperidon ”2care4”, overvejes.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der både får psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og paliperidon samtidigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer ved justering af et eller af begge lægemidler. Gradvis seponering af behandling med stimulanser anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er rapporteret tilfælde af leukopeni, neutropeni og agranulocytose med antipsykotika, herunder paliperidon. Agranulocytose er rapporteret meget sjældent (< 1/10.000 patienter) under postmarketing‑overvågning. Patienter, som tidligere har haft et klinisk relevant lavt leukocyttal eller lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni, skal monitoreres i de første måneder af behandlingen, og ved første tegn på klinisk signifikant fald i leukocytter uden andre årsagsfaktorer skal det overvejes at seponere paliperidon. Patienter med klinisk signifikant neutropeni skal monitoreres nøje for feber eller andre symptomer eller tegn på infektion og behandles øjeblikkeligt, hvis sådanne symptomer eller tegn opstår. Hos patienter med svær neutropeni (absolut neutrofiltal < 1 x 109/l) skal paliperidon seponeres, og leukocyttallet skal følges indtil restitution.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af eksisterende diabetes under behandling med paliperidon. I visse tilfælde er der rapporteret om forudgående vægtstigning, hvilket kan være en prædisponerende faktor. Tilknytning med ketoacidose er rapporteret i meget sjældne tilfælde og med diabetisk koma i sjældne tilfælde. Passende klinisk monitorering tilrådes i henhold til de anvendte retningslinjer for brug af antipsykotika. Patienter, som behandles med atypiske antipsykotika, herunder paliperidon, skal monitoreres for symptomer på hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed), og patienter med diabetes mellitus skal monitoreres regelmæssigt for dårligere glucosekontrol.

Vægtøgning

Der er rapporteret om signifikant vægtøgning ved brug af paliperidon. Patienterne skal vejes regelmæssigt.

Hyperprolaktinæmi

Vævsdyrkningsundersøgelser viser, at prolaktin kan stimulere cellevækst i humane brysttumorer. Selvom der endnu ikke er påvist nogen klar forbindelse til antipsykotika i kliniske og epidemiologiske studier, bør der udvises forsigtighed hos patienter med en relevant anamnese. Paliperidon skal bruges med forsigtighed hos patienter med mulige prolaktinafhængige tumorer.

Ortostatisk hypotension

Paliperidon kan inducere ortostatisk hypotension hos nogle patienter på grund af stoffets alfablokerende aktivitet

På baggrund af poolede data fra tre placebokontrollerede 6‑ugers studier med faste doser af paliperidon (3, 6, 9 og 12 mg), blev ortostatisk hypotension rapporteret hos 2,5 % af de patienter, som fik paliperidon, sammenlignet med 0,8 % af de patienter, som fik placebo. Paliperidon bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt eller iskæmi, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, som prædisponerer patienten for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

Krampeanfald

Paliperidon bør anvendes med forsigtighed til patienter, hvis anamnese omfatter krampeanfald eller andre tilstande, som kan sænke krampetærskelen.

Potentiale for gastrointestinal obstruktion

Eftersom Paliperidon ”2care4”-tabletten ikke er deformerbar og ikke væsentligt ændrer form i mave‑tarm‑kanalen, bør Paliperidon ”2care4” normalt ikke administreres til patienter med eksisterende svær gastrointestinal forsnævring (patologisk eller iatrogen) eller til patienter med dysfagi eller signifikant vanskelighed ved at sluge tabletter. Der er rapporteret sjældne tilfælde af obstruktive symptomer hos patienter med kendt striktur i forbindelse med indtagelse af lægemidler i ikke‑deformerbare depotformuleringer. På grund af depotformuleringen bør Paliperidon ”2care4” kun anvendes til patienter, som kan sluge tabletten hel.

Tilstande med mindsket gastrointestinal transittid

Tilstande, som fører til kortere gastrointestinal transittid, f.eks. sygdomme associeret med svær kronisk diarré, kan medføre nedsat absorption af paliperidon.

Nedsat nyrefunktion

Plasmakoncentrationen af paliperidon er forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion, og der kan derfor være behov for dosisjustering hos nogle patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Der foreligger ingen data for patienter med kreatininclearance under 10 ml/min. Paliperidon må ikke anvendes til patienter med kreatininclearance under 10 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh‑klasse C). Forsigtighed tilrådes ved brug af paliperidon til disse patienter.

Ældre patienter med demens

Paliperidon er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Erfaringerne med risperidon betragtes også som værende gældende for paliperidon.

*Total mortalitet*

I en meta‑analyse af 17 kontrollerede kliniske studier havde ældre patienter med demens, som blev behandlet med andre atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin, øget mortalitetsrisiko i forhold til placebo. Blandt dem, der blev behandlet med risperidon, var mortaliteten 4 % i forhold til 3,1 % for dem, som fik placebo.

*Cerebrovaskulære bivirkninger*

Der er set en tilnærmelsesvis 3‑fold forøgelse af risikoen for cerebrovaskulære bivirkninger i randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med patienter med demens, der blev behandlet med visse atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Der bør udvises forsigtig hed ved brug af paliperidon hos ældre patienter med demens, som har risikofaktorer for slagtilfælde.

Parkinsons sygdom og demens med Lewy‑legemer

Risici og fordele bør afvejes ved ordination af paliperidon til patienter med Parkinsons sygdom eller demens med Lewy‑legemer, eftersom begge grupper kan have øget risiko for malignt neuroleptikasyndrom samt øget sensitivitet for antipsykotika. Manifestationen af denne øgede sensitivitet kan omfatte forvirring, sløvhed, postural instabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Antipsykotiske lægemidler med α-adrenerg blokerende effekt (herunder risperidon) er rapporteret at inducere priapisme. Under postmarketing-overvågning har priapisme også været rapporteret for paliperidon, som er den aktive metabolit af risperidon. Patienter bør informeres om øjeblikkeligt at søge læge, hvis priapismen ikke er forsvundet inden for 3‑4 timer.

Regulering af legemstemperatur

Antipsykotika er blevet forbundet med forstyrrelse i kroppens evne til at nedsætte kernetemperaturen. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af paliperidon til patienter, som forventes at opleve forhold, der kan bidrage til en forøgelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. kraftig fysisk aktivitet, eksponering for kraftig varme, samtidig indtagelse af lægemidler med antikolinerg aktivitet eller dehydrering.

Venøs tromboemboli

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret i forbindelse med antipsykotiske lægemidler. Da patienter behandlet med antipsykotika ofte viser erhvervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med paliperidon, og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

Antiemetisk effekt

Der er observeret en antiemetisk effekt i prækliniske studier med paliperidon. Hvis denne effekt forekommer hos mennesker, kan den skjule tegn og symptomer på overdosering af visse lægemidler eller tilstande som intestinal obstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Pædiatrisk population

Paliperidons sederende virkning skal monitoreres nøje i denne population. Ændring af tidspunktet for administration af paliperidon kan forbedre den sederende virkning på patienten.

På grund af den potentielle virkning af langvarig hyperprolaktinæmi på vækst og seksuel modning hos unge bør regelmæssig klinisk evaluering af den endokrinologiske status overvejes, herunder måling af højde, vægt, seksuel modning, monitorering af menstruel funktion og andre potentielle prolaktinrelaterede virkninger.

Under behandling med paliperidon bør der også udføres regelmæssige undersøgelser for ekstrapyramidale symptomer og andre bevægelsesforstyrrelser.

For specifikke doseringsanbefalinger til den pædiatriske population, se pkt. 4.2.

Intraoperativt floppy iris syndrom

Intraoperativt floppy iris syndrom (IFIS) er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa1a-adrenerg antagonisteffekt, såsom paliperidon (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuel eller tidligere brug af lægemidler med alfa1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa1-blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der tilrådes forsigtighed ved ordination af paliperidon sammen med lægemidler, som vides at forlænge QT‑intervallet, f.eks. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) og antiarytmetika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse andre antipsykotika, og visse malariamidler (f.eks. mefloquin).

Paliperidons potentielle indvirkning på andre lægemidler

Paliperidon forventes ikke at forårsage klinisk vigtige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450‑isozymer. *In vitro*‑studier tyder på, at paliperidon ikke inducerer CYP1A2‑aktivitet.

På grund af paliperidons primære CNS‑effekt (se pkt. 4.8) bør det anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater etc. eller alkohol.

Paliperidon kan modvirke effekten af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombination anses for nødvendig, især i terminalfasen af Parkinsons sygdom, bør den laveste effektive dosis af hver behandling ordineres.

På grund af paliperidons potentiale for induktion af ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4) ses en additiv effekt, når paliperidon indgives sammen med andre lægemidler med dette potentiale, f.eks. andre antipsykotika, tricykliske antidepressiva.

Der bør udvises forsigtighed, hvis paliperidon administreres samtidig med lægemidler, der vides at sænke krampetærsklen (f.eks. phenothiazin eller butyrophenon, clozapin, tricykliske antidepressiva eller SSRIer, tramadol, mefloquin ect.).

Der er ikke udført interaktionsstudier med paliperidon og lithium, men det er usandsynligt, at der vil forekomme farmakokinetisk interaktion.

Samtidig administration af paliperidon 12 mg én gang dagligt og divalproexnatrium-depottabletter (500 mg til 2.000 mg én gang dagligt) påvirkede ikke steady-state-farmakokinetikken for valproat. Samtidig administration af paliperidon og divalproexnatrium-depottabletter øgede eksponeringen for paliperidon (se nedenfor).

Andre lægemidlers potentielle indvirkning på paliperidon

*In vitro*‑studier indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 muligvis er minimalt involveret i metaboliseringen af paliperidon, men der er ingen indikationer, hverken *in vitro* eller *in vivo*, på, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metaboliseringen af paliperidon. Samtidig administration af paliperidon og paroxetin, en kraftig CYP2D6‑hæmmer, har ikke vist nogen klinisk signifikant effekt på paliperidons farmakokinetiske egenskaber. *In vitro*‑studier har vist, at paliperidon er substrat for P‑glykoprotein (P‑gp).

Samtidig administration af paliperidon én gang dagligt med carbamazepin 200 mg to gange dagligt forårsagede et fald på omkring 37 % i gennemsnitlig steady‑state Cmax og AUC for paliperidon. Dette fald er i stor udstrækning forårsaget af en øgning i renal clearance af paliperidon med 35 %, sandsynligvis som et resultat af induktion af renal P-gp forårsaget af carbamazepin. Et mindre fald i mængden af uforandret paliperidon udskilt i urinen tyder på, at der var lille effekt på CYP‑metabolismen eller biotilgængeligheden af paliperidon, når det blev administreret sammen med carbamazepin. Større fald i plasmakoncentrationen af paliperidon kan forekomme ved højere doser af carbamazepin. Ved start af behandling med carbamazepin skal doseringen af paliperidon reevalueres og om nødvendigt øges. Omvendt skal doseringen af paliperidon reevalueres og om nødvendigt reduceres ved seponering af carbamazepin. Det tager 2‑3 uger at opnå fuld induktion, og efter seponering af induktoren aftager effekten i løbet af en tilsvarende periode. Andre lægemidler eller naturlægemidler, som er induktorer, f.eks. rifampicin og perikon (Hypericum perforatum) kan have en lignende effekt på paliperidon.

Lægemidler, som påvirker den gastrointestinale transittid, f.eks. metoclopramid, kan påvirke absorptionen af paliperidon.

Samtidig administration af en enkelt dosis paliperidon 12 mg og divalproexnatrium‑depottabletter (to 500 mg tabletter én gang dagligt) medførte en forhøjelse på cirka 50 % af Cmax og AUC for paliperidon. Dosisreduktion af paliperidon bør overvejes efter klinisk vurdering, hvis paliperidon administreres samtidigt med valproat.

Samtidig brug af paliperidon og risperidon

Paliperidon bør ikke bruges samtidigt med oral risperidon, da paliperidon er den aktive metabolit af risperidon, og en kombination af disse kan føre til en additiv eksponering af paliperidon.

Samtidig brug af paliperidon og psykostimulanser

Kombineret brug af psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og paliperidon kan medføre

ekstrapyramidale symptomer efter ændring af den ene eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af paliperidon hos gravide kvinder. Paliperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men der blev observeret andre former for reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (herunder paliperidon) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger, herunder ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje. Paliperidon bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis seponering under graviditet er nødvendig, bør den ske gradvist.

Amning

Paliperidon udskilles i brystmælk i et sådant omfang, at terapeutiske doser administreret til den ammende kvinde sandsynligvis vil påvirke det diende barn. Paliperidon bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

De prækliniske studier viste ingen relevante virkninger.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Paliperidon påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner som følge af en potentiel påvirkning af nervesystemet og synet (se pkt. 4.8). Patienterne bør derfor advares om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før deres individuelle følsomhed over for paliperidon kendes.

**4.8 Bivirkninger**

Voksne

*Oversigt over sikkerhedsprofilen*

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske studier med voksne var hovedpine, søvnløshed, sedation/døsighed, parkinsonisme, akatisi, takykardi, tremor, dystoni, infektion i de øvre luftveje, angst, svimmelhed, vægtøgning, kvalme, agitation, obstipation, opkastning, træthed, depression, dyspepsi, diarré, mundtørhed, tandpine, muskuloskeletale smerter, hypertension, asteni, rygsmerter, forlænget QT‑interval i elektrokardiogrammet og hoste.

Tilsyneladende dosisrelaterede bivirkninger omfattede hovedpine, sedation/døsighed, parkinsonisme, akatisi, takykardi, dystoni, svimmelhed, tremor, infektion i de øvre luftveje, dyspepsi og muskuloskeletale smerter.

I studierne af skizo‑affektiv psykose opstod der bivirkninger hos en større andel af alle de forsøgspersoner, som fik paliperidon, og som samtidig blev behandlet med et antidepressivum eller en stemningsstabilisator, sammenlignet med de forsøgspersoner, der fik paliperidon som monoterapi.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Nedenfor angives samtlige bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og postmarketing med paliperidon efter hyppighedskategori estimeret på baggrund af kliniske studier med paliperidon hos voksne. Følgende termer og hyppighedsangivelser anvendes: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Bivirkninger** |
| **Hyppighed** |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Bronkitis, infektioner i øvre luftveje, sinusitis, urinvejs-infektion, influenza | Pneumoni, luftvejsinfektion, cystitis, infektion i øret, tonsillitis | Øjeninfektion, onykomykose, cellulitis, acaro­dermatitis |  |
| **Blod og lymfesystemet** |  |  | Nedsat leukocyttal, trombocytopeni, anæmi, nedsat hæmatokrit | Agranulo­cytosec, neutropeni, forhøjet eosinofiltal |  |
| **Immun-systemet** |  |  |  | Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed |  |
| **Det endokrine system** |  |  | Hyper-prolaktinæmia | Unormal sekretion af antidiuretisk hormonc, glucose i urinen  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Vægtøgning, øget appetit, vægttab, nedsat appetit | Diabetes mellitusd, hyperglykæmi, øget livvidde, anoreksi, forhøjede triglycerider i blodet | Hyper­hydrering, diabetisk ketoacidosec, hypoglykæmi, polydipsi, forhøjet kolesterol i blodet  | Hyper-insulinæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | Søvnløshede | Mani, agitation, depression, angst | Søvn-forstyrrelser, forvirrings-tilstand, nedsat libido, anorgasme, nervøsitet, mareridt | Katatoni,somnambulisme, affekt­affladningc |  |
| **Nerve-systement** | Parkinsonismeb, akatisib, sedation/ døsighed, hovedpine | Dystonib, svimmelhed, dyskinesib, tremorb  | Tardiv dyskinesi, krampeanfalde, synkope, psykomotirisk hyperaktivitet, postural svimmelhed, opmærksom-hedsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypoæstesi, paræstesi  | Malignt neuroleptika-syndrom, cerebral iskæmi, manglende respons på stimulic, bevidstheds­tab, nedsat bevidstheds-niveauc, diabetisk komac, balance-forstyrrelse, unormal koordination, rytmisk rokke­bevægelse af hovedetc |  |
| **Øjne** |  | Sløret syn | Fotofobi, konjunktivitis, tørre øjne | Glaukom, forstyrrede øjen-bevægelserc, øjenrulningc, øget tåreflåd, okulær hyperæmi  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo, tinnitus, øresmerter  |  |  |
| **Hjerte** |  | AV-blok, lednings-forstyrrelse, forlænget QT‑interval i EKG, bradykardi, takykardi, | Sinusarytmi, unormalt EKG, palpitationer | Atrieflimren, postural ortostatisk takykardi-syndromc |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Ortostatisk hypotension, hypertension  | Hypotension | Lungeemboli, venetrombose, iskæmi, rødme |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Faryngolaryn-geale smerter, hoste, nasal tilstopning | Dyspnø, hvæsen, epistaxis  | Søvnapnø-syndrom, hyper-ventilation, aspirations-pneumoni, tilstopning af luftvejene, dysfoni | Pulmonal kongestion |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Abdominal-smerter, abdominalt ubehag, opkastning, kvalme, obstipation, diarré, dyspepsi, mundtørhed, tandpine | Opsvulmet tunge, gastroenteritis, dysfagi, flatulens | Pankreatitisc, tarm­obstruktion, ileus, fækal-inkontinens, fækalomc, cheilitis |  |
| **Lever og galdeveje**  |  | Forhøjede amino-transferaser | Forhøjet gammaglutamyl-transferase, forhøjede leverenzymer | Gulsot |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus, udslæt | Urticaria, alopeci, eksem, acne | Angioødem, medicin­udslætc, hyperkeratose, tør hud, erytem, misfarvning af huden, seborisk dermatitis, skæl |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskulo-skeletale smerter, rygsmerter, artralgi | Forhøjet kreatinkinase i blodet, muskelspasmer, stivhed i leddene, hævede led, muskelsvaghed, nakkesmerter | Rhabdo-myolysec, unormal kropsholdningc |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urininkontinens, pollakisuri, urinretention, dysuri |  |  |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** |  |  |  | Abstinens-syndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)c |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Amenorré | Erektil dysfunktion, ejakulations-forstyrrelse, menstruations-forstyrrelsee, galaktorré, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne, ubehag i brysterne | Priapismec, forsinket menstruationc, gynækomasti, bryst-udfyldningc, bryst-forstørrelse, flåd fra brysterne, vaginalt udflåd  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** |  | Pyreksi, asteni, træthed  | Ansigtsødem, ødeme, kulderystelser, forhøjet kropstemperatur, unormal gang, tørst, brystsmerter, ubehag i brystet, utilpashed | Hypotermic, nedsat krops-temperaturc, abstinens-syndromc, indurationc |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplika-tioner** |  |  | Fald  |  |  |

a Se under ’Hyperprolaktinæmi’ nedenfor.

b Se under ’Ekstrapyramidale symptomer’ nedenfor.

c Ikke observeret i kliniske studier med paliperidon, men observeret i postmarketing‑miljø med paliperidon.

d I placebokontrollerede pivotale studier blev der rapporteret om diabetes mellitus hos 0,05 % af de forsøgspersoner, som fik paliperidon, og hos 0 % i placebogruppen. Den samlede incidens fra alle kliniske studier var 0,14 % hos alle de forsøgspersoner, som fik paliperidon.

e **Søvnløshed omfatter**: problemer med at falde i søvn og søvnløshed midt i søvnperioden. **Krampeanfald omfatter**: grand mal kramper. **Ødem omfatter**: generaliseret ødem, perifert ødem, fingertryksødem. **Menstruationsforstyrrelse omfatter**: uregelmæssig menstruation, oligomenorré.

Bivirkninger observeret med lægemidler indeholdende risperidon

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon. Derfor er bivirkningsprofilen for disse stoffer (herunder både den orale og den injicerbare formulering) relevant for hinanden. Ud over ovennævnte bivirkninger er der ved brug af risperidon-præparater observeret følgende bivirkninger, som også kan forventes at forekomme med paliperidon.

**Psykiske forstyrrelser:** søvnrelateret spiseforstyrrelse

**Nervesystemet**: cerebrovaskulær lidelse

**Øjne**: floppy iris syndrom (intraoperativt)

**Luftveje, thorax og mediastinum**: rallen

**Hud og subkutane væv:** Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

I kliniske skizofreni-studier blev der ikke observeret forskel på placebo og doser på 3 mg og 6 mg af paliperidon. Der blev observeret en dosisafhængig risiko for EPS ved de to højeste doser af paliperidon (9 mg og 12 mg). I studierne med patienter med skizo‑affektive psykoser forekom EPS med større hyppighed end ved placebo i alle dosisgrupper uden klar relation til dosis.

EPS blev brugt som en samlet betegnelse for følgende hændelser: parkinsonisme (omfatter øget spytsekretion, muskuloskeletal stivhed, parkinsonisme, savlen, tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, muskelspænding, akinesi, nakkestivhed, muskelstivhed, gangforstyrrelser som ved Parkinsons sygdom, abnorm glabellarefleks og hviletremor som ved Parkinsons sygdom), akatisi (omfatter akatisi, rastløshed, hyperkinesi og *restless legs*-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskeltrækninger, choreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (omfatter dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskel­kontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyration, tungeparese, ansigts­spasme, laryngospasme, myotoni, opistotonus, orofaryngealspasme, pleurototonus, tungespasme og trismus) og tremor. Det er vigtigt at lægge mærke til, at det også omfatter et bredere spektrum af symptomer, som ikke nødvendigvis er af ekstrapyramidal oprindelse.

*Vægtøgning*

Kliniske skizofreni‑studier sammenlignede andelen af forsøgspersoner, som opfyldte et vægtøgningskriterium på ≥ 7 % af legemsvægten. Sammenligningen viste tilsvarende samme incidens af vægtøgning for paliperidon 3 mg og 6 mg som for placebo og en højere incidens af vægtøgning for paliperidon 9 mg og 12 mg i forhold til placebo.

I kliniske studier med patienter med skizo‑affektiv psykose havde en højere procentdel af paliperidon-behandlede forsøgspersoner (5 %) en forøgelse af legemsvægten på ≥ 7 % end placebobehandlede forsøgspersoner (1 %). I det studie, der undersøgte to dosisgrupper (se pkt. 5.1), var forøgelsen af legemsvægten på ≥ 7 % 3 % i den laveste dosisgruppe (3‑6 mg), 7 % i den højeste dosisgruppe (9‑12 mg) og 1 % i placebogruppen.

*Hyperprolaktinæmi*

I kliniske skizofreni‑studier blev der observeret forhøjelse af serumprolaktin med paliperidon hos 67 % af forsøgspersonerne. Der blev rapporteret om bivirkninger, som kan tyde på øgning i prolaktinniveauet (f.eks. amenorré, galaktorré, menstruationsforstyrrelser, gynækomasti) hos 2 % af forsøgspersonerne. Maksimal gennemsnitlig stigning i serumprolaktinkoncentrationen blev generelt observeret på dag 15 i behandlingen, men koncentrationen forblev over udgangsniveauet ved studiets afslutning.

Klasseeffekt

Forlængelse af QT‑interval, ventrikelarytmi (ventrikelflimren, ventrikulær takykardi), pludselige uforklarlige dødsfald, hjertestop og *Torsade de pointes* kan opstå med antipsykotika. Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og dyb venetrombose, er blevet rapporteret i forbindelse med antipsykotiske lægemidler – hyppigheden er ukendt.

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon. Risperidons sikkerhedsprofil kan være relevant.

Ældre

I et studie med ældre forsøgspersoner med skizofreni var sikkerhedsprofilen omtrent den samme som hos forsøgspersoner i andre aldersgrupper. Paliperidon er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. I kliniske studier med visse andre atypiske antipsykotika sås en øget risiko for død og akut vaskulær hændelse (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

*Oversigt over sikkerhedsprofilen*

I et kortvarigt og to længerevarende studier med paliperidon‑depottabletter hos unge på 12 år og derover med skizofreni var den overordnede sikkerhedsprofil den samme som hos voksne. I den poolede population af unge med skizofreni (12 år og derover, N = 545), der blev eksponeret for paliperidon, var hyppigheden og typen af bivirkninger lig dem, der sås hos voksne med undtagelse af følgende bivirkninger, som blev rapporteret hyppigere hos unge, der fik paliperidon, end hos voksne, der fik paliperidon (og hyppigere end placebo): sedation/døsighed, parkinsonisme, vægtøgning, infektion i øvre luftveje, akatisi og tremor blev rapporteret som meget almindelige (≥ 1/10) hos unge; abdominalsmerter, galaktorré, gynækomasti, acne, dysartri, gastroenteritis, epistaxis, infektion i øret, forhøjede triglycerider i blodet og vertigo blev rapporteret som almindelige (≥ 1/100, < 1/10) hos unge.

*Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

I det kortvarige, placebokontrollerede fast-dosis-studie hos unge var incidensen af EPS højere end ved placebo for alle doser af paliperidon med en øget hyppighed af EPS ved højere doser. I alle studier og for alle paliperidon-doser var EPS hyppigere hos unge end hos voksne.

*Vægtøgning*

I det kortvarige, placebokontrollerede fast-dosis-studie hos unge oplevede en højere procentdel af forsøgspersonerne, som fik paliperidon (6‑19 % afhængigt af dosis) en stigning i kropsvægt på ≥ 7 % i forhold til forsøgspersonerne, som fik placebo (2 %). Der var ingen tydelig dosissammenhæng. I det langvarige studie på 2 år rapporterede de forsøgspersoner, der blev eksponeret for paliperidon i både det dobbeltblinde og det åbne studie, en moderat vægtøgning (4,9 kg).

Hos unge skal vægtøgning vurderes i forhold til det, der må forventes i forbindelse med normal vækst.

*Prolaktin*

I det åbne studie af paliperidon-behandling i op til 2 år hos unge med skizofreni var incidensen af forhøjet serum-prolaktin 48 % hos piger og 60 % hos drenge. Bivirkninger, der kan tyde på forhøjet prolaktinniveau (f.eks. amenorré, galaktorré, menstruations­forstyrrelser, gynækomasti), blev rapporteret hos 9,3 % af forsøgspersonerne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Generelt udgør de forventede tegn og symptomer en forstærkning af paliperidons kendte farmakologiske virkninger, dvs. døsighed og sedation, takykardi og hypotension, forlængelse af QT‑intervallet og ekstrapyramidale symptomer. *Torsades de pointes* og ventrikulær fibrillation er rapporteret i forbindelse med overdosering. I tilfælde af akut overdosering bør der tages højde for muligheden for polyfarmaci.

Ved vurdering af behandlingsbehov og restitution bør produktets depotformulering tages i betragtning. Der findes ingen specifik antidot mod paliperidon. Generelle, understøttende foranstaltninger bør indføres. Etablér og fasthold frie luftveje, og sørg for tilstrækkelig iltning og ventilation. Kardiovaskulær monitorering bør iværksættes straks og bør omfatte kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering for eventuel arytmi. Hypotension og kredsløbskollaps bør behandles med passende foranstaltninger, f.eks. intravenøs væske og/eller sympatomimetika. Indgift af aktivt kul sammen med en laksans bør overvejes. Ved svære ekstrapyramidale symptomer bør der indgives antikolinergika. Tæt supervision og monitorering bør fortsættes, indtil patienten er restitueret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX13.

Paliperidon ”2care4” indeholder en racemisk blanding af (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon er en selektiv monoaminantagonist og har andre farmakologiske effekter end traditionelle antipsykotika. Paliperidon binder kraftigt til serotonerge 5‑HT2‑receptorer og dopaminerge D2‑receptorer. Paliperidon blokerer også alfa1‑adrenerge receptorer og blokerer i mindre grad H1‑histaminerge og alfa2‑adrenerge receptorer. Den farmakologiske aktivitet for (+)- og (-)-paliperidonenantiomererne er kvalitativt og kvantitativt ens.

Paliperidon binder ikke til kolinerge receptorer. Selv om paliperidon er en kraftig D2‑antagonist, som menes at lindre skizofreniens positive symptomer, medfører stoffet mindre katalepsi og nedsætter de motoriske funktioner i mindre grad end traditionelle antipsykotika. Dominerende central serotoninantagonisme kan nedsætte paliperidons tendens til at forårsage ekstrapyramidale bivirkninger.

Klinisk virkning

*Skizofreni*

Effekten af paliperidon ved behandling af skizofreni blev påvist i tre placebokontrollerede, dobbeltblinde, 6‑ugers multicenterstudier med patienter, som opfyldte DSM‑IV‑kriterierne for skizofreni. Paliperidon‑doserne, som var forskellige i de tre studier, lå på 3‑15 mg én gang dagligt. Det primære effektmål var defineret som et fald i samlet PANSS‑score (*Positive and Negative Syndrome Scale*) som vist i nedenstående tabel. PANSS er en valideret flerpunktsliste sammensat af fem faktorer til evaluering af positive symptomer, negative symptomer, forstyrrede tanker, ukontrolleret fjendtlighed/affekt og angst/depression. Alle undersøgte paliperidon‑doser adskilte sig fra placebo på dag 4 (p < 0,05). Forud definerede, sekundære effektmål omfattede PSP‑score (*Personal and Social Performance*) og CGI‑S‑score (*Clinical Global Impression – Severity*). I alle tre studier var paliperidon bedre end placebo med hensyn til PSP- og CGI‑S‑score. Effekt blev også vurderet ved beregning af behandlingsrespons (defineret som reduktion i samlet PANSS‑score ≥ 30 %) som et sekundært endepunkt.

|  |
| --- |
| Skizofreni‑studier: Samlet PANSS‑score – ændring fra *baseline* til effektmål – LOCF for studierne R076477‑SCH‑303, R076477‑SCH‑304 og R076477‑SCH‑305: I*ntent‑To‑Treat‑*analysesæt |
|  | Placebo | Paliperidon3 mg | Paliperidon6 mg | Paliperidon9 mg | Paliperidon12 mg |
| **R076477‑SCH‑303** Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* placebo) Forskel i gennemsnitlig LS(= *least squares*) (SE) | (N=126)94,1 (10,74)-4,1 (23,16) |  | (N=123)94,3 (10,48)-17,9 (22,23)<0,001-13,7 (2,63) | (N=122)93,2 (11,90)-17,2 (20,23)<0,001-13,5 (2,63) | (N=129)94,6 (10,98)-23,3 (20,12)<0,001-18,9 (2,60) |
| **R076477‑SCH‑304** Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (SE) | (N=105)93,6 (11,71)-8,0 (21,48) |  | (N=111)92,3 (11,96)-15,7 (18,89)0,006-7,0 (2,36) |  | (N=111)94,1 (11,42)-17,5 (19,83)<0,001-8,5 (2,35) |
| **R076477‑SCH‑305** Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (SE) | (N=120)93,9 (12,66)-2,8 (20,89) | (N=123)91,6 (12,19)-15,0 (19,61)<0,001-11,6 (2,35) |  | (N=123)93,9 (13,20)-16,3 (21,81)<0,001-12,9 (2,34) |  |

Bemærk: Negativ ændring i score angiver bedring. I alle tre studier blev der inkluderet et aktivt kontrolstof (olanzapin i en dosis på 10 mg). LOCF = *last observation carried forward* (sidst udførte observation). Version 1‑7 af PANSS blev anvendt. I studie R076477‑SCH‑305 blev der også inkluderet en dosis på 15 mg, men disse resultater vises ikke, eftersom dette er over den maksimale, anbefalede daglige dosis på 12 mg.

|  |
| --- |
| Skizofreni‑studier: Andelen af forsøgspersoner med Responder-status ved LOCF‑endepunkt Studierne R076477‑SCH‑303, R076477‑SCH‑304 og R076477‑SCH‑305: *Intent‑to‑Treat*‑analysesæt |
|  | Placebo | Paliperidon3 mg | Paliperidon6 mg | Paliperidon9 mg | Paliperidon12 mg |
| **R076477‑SCH‑303** N Responder, n (%) Non‑responder, n (%) P‑værdi (*vs.* placebo) | 12638 (30,2)88 (69,8)-- |  | 12369 (56,1)54 (43,9)<0,001 | 12262 (50,8)60 (49,2)0,001 | 12979 (61,2)50 (38,8)<0,001 |
| **R076477‑SCH‑304** N Responder, n (%) Non‑responder, n (%) P‑værdi (*vs.* placebo) | 10536 (34,3)69 (65,7)-- |  | 11055 (50,0)55 (50,0)0,025 |  | 11157 (51,4)54 (48,6)0,012 |
| **R076477‑SCH‑305** N Responder, n (%) Non‑responder, n (%) P‑værdi (*vs.* placebo) | 12022 (18,3)98 (81,7)-- | 12349 (39,8)74 (60,2)0,001 |  | 12356 (45,5)67 (54,5)<0,001 |  |

I et langvarigt studie, som havde til formål at vurdere vedligeholdelseseffekten, var paliperidon signifikant mere effektiv end placebo til at opretholde symptomkontrol og forsinke recidiv af skizofreni. Efter at være blevet behandlet for en akut episode i 6 uger og stabiliseret i yderligere 8 uger med paliperidon (doser på 3‑15 mg én gang dagligt) blev patienterne randomiseret i et dobbeltblindet design til enten at fortsætte med paliperidon eller med placebo, indtil de oplevede recidiv af skizofrenisymptomer. Studiet blev standset før tid af effektmæssige årsager, fordi det viste signifikant længere tid til recidiv hos de patienter, som blev behandlet med paliperidon, end hos de placebobehandlede patienter (p = 0,0053).

*Skizo‑affektiv psykose*

Effekten af paliperidon ved akut behandling af psykotiske eller maniske symptomer på skizo‑affektiv psykose blev registreret ved to placebokontrollerede, 6‑ugers studier hos ikke‑ældre voksne forsøgspersoner. De rekrutterede forsøgspersoner 1) opfyldte DSM‑IV‑kriterierne for skizo‑affektiv psykose bekræftet ved *Structured Clinical Interview* for DSM‑IV‑sygdomme 2) havde en samlet score i Positiv og Negativ Syndrom‑Skala (PANSS) på mindst 60, og 3) havde fremtrædende stemningssymptomer bekræftet ved en score på mindst 16 på *Young Mania Rating Scale* (YMRS) og/eller *Hamilton Rating Scale* 21 for depression (HAM-D 21). Populationen inkluderede forsøgspersoner med skizo‑affektive bipolære og depressive typer. I et af disse studier blev effekten vurderet hos 211 forsøgspersoner, der fik fleksible doser af paliperidon (3‑12 mg én gang dagligt). I det andet studie blev effekten vurderet hos 203 forsøgspersoner, som blev delegeret til et af to dosisniveauer af paliperidon: 6 mg med mulighed for at reducere til 3 mg (n = 105) eller 12 mg med mulighed for at reducere til 9 mg (n = 98) én gang dagligt. Begge studier omfattede forsøgspersoner, som fik paliperidon enten som monoterapi eller i kombination med stemningsstabiliserende lægemidler og/eller antidepressiva. Dosis blev administreret om morgenen uden hensyn til måltider. Effekten blev vurderet ved hjælp af PANSS.

Paliperidon‑gruppen i studiet med fleksibel dosis (doser mellem 3 og 12 mg/dag, gennemsnitlig modal dosis på 8,6 mg/dag) og den højeste dosisgruppe i paliperidon‑studiet med 2 dosisniveauer (12 mg/dag med mulighed for at reducere til 9 mg/dag) lå hver for sig over placebo i PANSS efter 6 uger. I den lave dosisgruppe i studiet med de 2 dosisniveauer (6 mg/dag med mulighed for at reducere til 3 mg/dag) adskilte paliperidon sig ikke signifikant fra placebo målt efter PANSS. Dosis på 3 mg blev kun givet til få patienter i begge studier, og effekt af denne dosis kunne ikke påvises. Statistisk signifikante forbedringer i maniske symptomer målt efter YMRS (sekundær effektskala) blev observeret hos patienter fra studiet med fleksibel dosis og fra den højeste paliperidon‑dosis i det andet studie.

Hvis man samler resultaterne af begge studier (poolede studiedata), forbedrede paliperidon de psykotiske og maniske symptomer på skizo‑affektiv psykose ved endepunktet i forhold til placebo ved administration enten som monoterapi eller i kombination med stemnings­stabilisatorer og/eller antidepressiva. Den observerede virkning med hensyn til PANSS og YMRS med monoterapi var dog generelt større end den, der blev observeret ved kombination med antidepressiva og/eller stemningsstabiliserende lægemidler. Ydermere havde paliperidon i den samlede population ingen effekt på psykotiske symptomer hos patienter, der fik stemningsstabiliserende lægemidler og antidepressiva, men denne population var lille (30 respondenter i paliperidongruppen og 20 respondenter i placebogruppen). I studie SCA‑3001 var effekten på psykotiske symptomer målt efter PANSS desuden tydeligt mindre udtalt i ITT‑populationen og var ikke statistisk signifikant hos patienter, der fik samtidig administration af stemningsstabiliserende lægemidler og/eller antidepressiva. Der blev ikke påvist en effekt af paliperidon på depressive symptomer i disse studier, men den er blevet påvist i et langtidsstudie med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon (beskrevet senere i dette punkt).

En undersøgelse af populationsundergrupper afslørede ingen tegn på forskelle i respons på basis af køn, alder eller geografisk område. Der var ikke tilstrækkelige data til at undersøge forskelle i virkning baseret på race. Effekt blev også vurderet ved beregning af behandlingsrespons (defineret som reduktion i samlet PANSS-score ≥ 30 % og CGI‑C‑score ≤ 2) som et sekundært endepunkt.

|  |
| --- |
| Studier hos patienter med skizo‑affektiv psykose: Primær virkningsparameter, ændring i samlet PANSS‑score i forhold til *baseline* i studierne R076477‑SCA‑3001 og R076477‑SCA‑3002: *Intent‑to‑Treat*‑analysesæt |
|  | Placebo | Paliperidon Laveste dosis(3‑6 mg) | Paliperidon Højeste dosis(9‑12 mg) | Paliperidon Fleksibel dosis(3‑12 mg) |
| **R076477‑SCA‑3001** Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (SE) | (N=107)91,6 (12,5)-21,7 (21,4) | (N=105)95,9 (13,0)-27,4 (22,1)0,187-3,6 (2,7) | (N=98)92,7 (12,6)-30,6 (19,1)0,003-8,3 (2,8) |  |
| **R076477-SCA-3002** Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (SE) | (N=93)91,7 (12,1)-10,8 (18,7) |  |  | (N=211)92,3 (13,5)-20,0 (20,23)<0,001-13,5 (2,63) |

Bemærk: Negativ ændring i score er tegn på forbedring. LOCF = *last observation carried forward*.

|  |
| --- |
| Studier hos patienter med skizo‑affektiv psykose: Sekundært virkningsparameter, andel af forsøgspersoner med Responder Status ved LOCF‑endepunkt: Studierne R076477‑SCA‑3001 og R076477‑SCA‑3002: *Intent‑to‑Treat*‑analysesæt |
|  | Placebo | Paliperidon Laveste dosis(3‑6 mg) | Paliperidon Højeste dosis(9‑12 mg) | Paliperidon Fleksibel dosis(3‑12 mg) |
| **R076477‑SCA‑3001** N Responder, n (%) Non‑responder, n (%) P‑værdi (*vs.* placebo) | 10743 (40,2)64 (59,8)-- | 10459 (56,7)45 (43,3)0,008 | 9861 (62,2)37 (37,8)0,001 |  |
| **R076477‑SCA‑3002** N Responder, n (%) Non‑responder, n (%) P‑værdi (*vs.* placebo) | 9326 (28,0)67 (72,0)-- |  |  | 21085 (40,5)125 (59,5)0,046 |

Respons defineret som fald fra *baseline* i samlet PANSS‑score ≥ 30 % og CGI‑C‑score ≤ 2

I et langtidsstudie, som var designet til at vurdere vedligeholdelse af effekt, var den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon signifikant mere effektiv end placebo til at opretholde symptomkontrol og forsinke recidiv af psykotiske, maniske og depressive symptomer ved skizo‑affektiv psykose. Efter at være blevet behandlet med succes for en akut psykotisk eller humørrelateret episode i 13 uger og stabiliseret med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon (doser på 50‑150 mg) i yderligere 12 uger, blev patienterne randomiseret til en 15‑måneders dobbeltblindet periode med henblik på at forebygge recidiv. I denne periode skulle de enten fortsætte med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon eller med placebo, indtil de fik recidiv af symptomer på skizo‑affektiv psykose. Studiet påviste en signifikant længere tid til recidiv hos patienter, der blev behandlet med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon sammenlignet med placebo (p<0,001).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med paliperidon i alle undergrupper af den pædiatriske population ved skizo‑affektive psykoser. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**Virkningen af paliperidon ved behandling af unge mellem 12 og 14 år med skizofreni er ikke blevet fastlagt.**

Virkningen af paliperidon hos unge med skizofreni (paliperidon N = 149, placebo N = 51) blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie over 6 uger med et behandlingsgruppedesign med fast dosis baseret på vægt med et dosisområde på 1,5 mg/dag til 12 mg/dag. Forsøgspersonerne var 12‑17 år gamle og opfyldte DSM‑IV‑kriterierne for skizofreni. Virkningen blev evalueret ved hjælp af PANSS. Studiet påviste paliperidons virkning på unge med skizofreni, som blev behandlet med middeldosis. Sekundært efter dosisanalyse påvistes virkningen af 3 mg, 6 mg og 12 mg givet én gang dagligt.

|  |
| --- |
| Studie hos unge med skizofreni: R076477‑PSZ‑3001: 6‑ugers, fast dosis, placebokontrolleret *Intent‑to‑Treat*‑analysesæt. Ændring i LOCF‑endepunkt i forhold til *baseline* |
|  | PlaceboN=51 | PaliperidonLav dosis1.5 mgN=54 | PaliperidonMiddel dosis3 eller 6 mg\*N=48 | PaliperidonHøj dosis6 eller 12 mg\*\*N=47 |
| **Ændring i PANSS‑score** Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (SE) | 90,6 (12,13)-7,9 (20,15) | 91,6 (12,54)-9,8 (16,31)0,508-2,1 (3,17) | 90,6 (14,01)-17,3 (14,33)0,006-10,1 (3,27) | 91,5 (13,86)-13,8 (15,74)0,086-6,6 (3,29) |
| **Responder‑analyse** Responder, n (%) Non‑responder, n (%) P‑værdi (*vs.* placebo) | 17 (33,3)34 (66,7) | 21 (38,9)33 (61,1)0,479 | 31 (64,6)17 (35,4)0,001 | 24 (51,1)23 (48,9)0,043 |

Respons defineret som fald i samlet PANSS‑score ≥ 20 % i forhold til *baseline*

Bemærk: En negativ ændring i score indikerer forbedring. LOCF = *last observation carried forward*.

\* Middeldosisgruppe: 3 mg for forsøgspersoner < 51 kg, 6 mg for forsøgspersoner ≥ 51 kg

\*\* Højdosisgruppe: 6 mg for forsøgspersoner < 51 kg, 12 mg for forsøgspersoner ≥ 51 kg

Virkningen af paliperidon over et fleksibelt dosisinterval på 3 mg/dag til 9 mg/dag hos unge forsøgspersoner (12 år og derover) med skizofreni (paliperidon N = 112, aripiprazol N = 114) blev også vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt studie med aktiv kontrol, der omfattede en 8‑ugers dobbeltblind akutfase og en 18‑ugers dobbeltblind vedligeholdelsesfase. Ændringerne i samlet PANSS‑score fra *baseline* til uge 8 og uge 26 var numerisk ens i hhv. paliperidon‑armen og aripiprazol‑armen. Derudover var forskellen i den procentdel af patienter, der opnåede en forbedring i samlet PANSS‑score på ≥ 20 % ved uge 26, numerisk ens mellem de to behandlingsgrupper.

|  |
| --- |
| Studie hos unge med skizofreni: R076477‑PSZ‑3003: 26‑ugers, fleksibel dosis, aktivt kontrolleret *Intent‑to‑Treat*‑analysesæt. Ændring i LOCF‑endepunkt i forhold til *baseline* |
|  | Paliperidon3‑9 mgN=112 | Aripiprazol5‑15 mgN=114 |
| **Ændring i PANSS‑score** **ved 8. uge, akut endepunkt**Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* aripiprazol) Forskel i gennemsnitlig LS (SE) | 89,6 (12,22)-19,3 (13,80)0,9350,1 (1,83) | 92,0 (12,09)-19,8 (14,56) |
| **Ændring i PANSS‑score ved 26. uges endepunkt** Gennemsnitlig *baseline* (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P‑værdi (*vs.* aripiprazol) Forskel i gennemsnitlig LS (SE) | 89,6 (12,22)-25,6 (16,88)0,877-0,3 (2,20) | 92,0 (12,09)-26,8 (18,82) |
| **Responder‑analyse ved 26. uges endepunkt**Responder, n (%) Non‑responder, n (%) P‑værdi (*vs.* aripiprazol) | 86 (76,8)26 (23,2)0,444 | 93 (81,6)21 (18,4) |

Respons defineret som fald fra *baseline* i samlet PANSS‑score ≥ 20 %

Bemærk: En negativ ændring i score indikerer forbedring. LOCF = *last observation carried forward*.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Paliperidons farmakokinetiske egenskaber efter administration af paliperidon er dosisproportionale inden for det anbefalede kliniske dosisområde.

Absorption

Efter en enkelt dosis afgives paliperidon med gradvist stigende hastighed, således at plasmakoncentrationen af paliperidon stiger støt, og maksimal plasmakoncentration (Cmax) nås ca. 24 timer efter dosering. Ved administration af paliperidon én gang dagligt opnås steady‑state‑koncentration af paliperidon hos de fleste mennesker efter 4‑5 dage.

Paliperidon er risperidons aktive metabolit. Paliperidon-depottablets afgivelsesegenskaber medfører minimale udsving i koncentrations-fluktuationen sammenlignet med risperidon-depottablet med hurtig afgivelse (fluktuationsindeks 38 % *versus* 125 %).

Paliperidons absolutte orale biotilgængelighed efter administration er 28 % (90 % CI af 23 %‑33 %).

Administration af paliperidon depottabletter sammen med et standardmåltid med højt indhold af fedt og kalorier øger paliperidons Cmax og AUC med op til 50‑60 % i forhold til administration i fastende tilstand.

Fordeling

Paliperidon fordeles hurtigt. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 487 l. Paliperidons plasmaproteinbinding er 74 %. Det bindes primært til surt alfa1-glykoprotein og albumin.

Biotransformation og elimination

En uge efter administration af en enkelt peroral dosis på 1 mg 14C‑paliperidon med hurtig afgivelse blev 59 % af dosis udskilt uforandret med urinen, hvilket indikerer, at paliperidon ikke metaboliseres ekstensivt af leveren. Ca. 80 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urinen og 11 % i fæces. Der er identificeret fire metaboliske processer *in vivo*, hvoraf ingen udgjorde mere end 6,5 % af dosis, nemlig dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering og benzisoxazolspaltning. Selv om *in vitro*‑studier tyder på, at CYP2D6 og CYP3A4 spiller en rolle i metaboliseringen af paliperidon, findes der ingen *in vivo*‑evidens for, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metaboliseringen af paliperidon. Populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at der er en ikke mærkbar forskel i paliperidons tilsyneladende clearance efter administration mellem personer med ekstensiv metabolisering og personer med nedsat metabolisering af CYP2D6‑substrater. *In vitro*‑studier med humane levermikrosomer har vist, at paliperidon ikke væsentligt hæmmer metaboliseringen af lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450‑isozymer, herunder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. Paliperidons terminale eliminationshalveringstid er ca. 23 timer.

*In vitro*‑studier har vist, at paliperidon er et P‑gp‑substrat og en svag hæmmer af P‑gp ved høje koncentrationer. Der foreligger ingen *in vivo*‑data, og den kliniske relevans kendes ikke.

*Særlige populationer*

Nedsat leverfunktion

Paliperidon metaboliseres ikke ekstensivt i leveren. I et studie med patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child‑Pugh‑klasse B) var plasmakoncentrationerne af frit paliperidon de samme som hos raske forsøgspersoner. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh‑klasse C).

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af paliperidon falder med faldende nyrefunktion. Hos personer med nedsat nyrefunktion var paliperidons totale clearance nedsat med 32 % ved let (kreatininclearance [CrCl] = 50 til < 80 ml/min.), 64 % ved moderat (CrCl = 30 til < 50 ml/min.) og 71 % ved svært (CrCl = < 30 ml/min.) nedsat nyrefunktion. Paliperidons gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid var 24, 40 og 51 timer hos personer med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med 23 timer hos personer med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 80 ml/min).

Ældre

Data fra et farmakokinetisk studie med ældre patienter (≥ 65 år, n = 26) indikerer, at paliperidons tilsyneladende steady‑state clearance efter administration var 20 % lavere sammenlignet med voksne patienter (18‑45 år, n = 28). Der var dog ingen mærkbar alderseffekt i den farmakokinetiske populationsanalyse af skizofrenipatienter efter korrektion for aldersrelateret reduktion af CrCl.

Unge

Den systemiske eksponering for paliperidon hos unge (15 år og derover) var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne. Hos unge med en vægt < 51 kg observeredes 23 % højere eksponering end hos unge med en vægt ≥ 51 kg. Alder alene påvirkede ikke eksponeringen for paliperidon.

Race

En farmakokinetisk populationsanalyse har ikke vist tegn på racerelaterede forskelle i paliperidons farmakokinetiske egenskaber efter administration.

Køn

Paliperidons tilsyneladende clearance efter administration er ca. 19 % lavere hos kvinder end hos mænd. Denne forskel kan generelt forklares ved forskelle i fedtfri legemsmasse og kreatininclearance mellem mænd og kvinder.

Rygning

Baseret på *in vitro*‑studier med humane leverenzymer er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning bør derfor ikke have nogen effekt på paliperidons farmakokinetiske egenskaber. En farmakokinetisk populationsanalyse har vist en lidt lavere eksponering for paliperidon hos rygere end hos ikke‑rygere. Forskellen har imidlertid næppe klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagne doser af paliperidon til rotter og hunde viste primært farmakologiske effekter som sedation og prolaktinmedierede virkninger på mammakirtler og genitalier. Paliperidon var ikke teratogent hos rotter og kaniner. I reproduktionsstudier med rotter, som fik risperidon, som omdannes ekstensivt til paliperidon hos rotter og mennesker, blev der observeret en reduktion i afkommets fødselsvægt og overlevelse. Andre dopaminantagonister har ved administration til gravide dyr forårsaget negative virkninger på indlæring og motorisk udvikling hos afkommet. Paliperidon var ikke genotoksisk i en række studier. I karcinogenicitetsstudier med peroral risperidon til rotter og mus blev der set en stigning i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotter) og mammakirteladenomer (begge arter). Disse tumorer kan være relateret til den langvarige dopaminD2‑antagonisme og hyperprolaktinæmi. Det vides ikke, hvilken betydning disse tumorfund hos gnavere har for menneskers risiko.

I et 7‑ugers toksicitetsstudie hos unge rotter, der fik orale doser af paliperidon op til 2,5 mg/kg/dag, svarende til en eksponering omtrent som den kliniske eksponering baseret på AUC, sås der ingen indvirkning på vækst, seksuel modning og reproduktionsevne. Paliperidon hæmmede ikke den neuroadfærdsmæssige udvikling hos handyr ved doser op til 2,5 mg/kg/dag. Ved 2,5 mg/kg/dag observeredes en virkning på indlæring og hukommelse hos hundyr. Denne virkning sås ikke efter seponering of behandlingen. I et 40‑ugers toksicitetsstudie hos unge hunde med orale doser af risperidon (som i udstrakt grad omdannes til paliperidon) op til 5 mg/kg/dag observeredes virkninger på seksuel modning, vækst af lange knogler og mineraldensitet i femur fra 3 gange den kliniske eksponering baseret på AUC.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Macrogol

Butylhydroxytoluen

Povidon

Natriumchlorid

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172)

Hydroxypropylcellulose

Celluloseacetat

Overtræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

Propylenglycol

Rød jernoxid (E172) – *kun 9 mg tabletter*

Printblæk

Shellac

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

 Stenhuggervej 12

 6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63982

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. november 2023