

17. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paliperidon "Teva", depotinjektionsvæske, suspension**

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

31252

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paliperidon "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Paliperidon "Teva" 25 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt sprøjte indeholder 39 mg paliperidonpalmitat i 0,25 ml svarende til 25 mg paliperidon.

Paliperidon "Teva" 50 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt sprøjte indeholder 78 mg paliperidonpalmitat i 0,5 ml svarende til 50 mg paliperidon.

Paliperidon ”Teva” 75 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt sprøjte indeholder 117 mg paliperidonpalmitat i 0,75 ml svarende til 75 mg paliperidon.

Paliperidon "Teva" 100 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt sprøjte indeholder 156 mg paliperidonpalmitat i 1 ml svarende til 100 mg paliperidon.

Paliperidon "Teva" 150 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt sprøjte indeholder 234 mg paliperidonpalmitat i 1,5 ml svarende til 150 mg paliperidon.

*Behandlingsstartpakke:*

Paliperidon "Teva" 100 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt sprøjte indeholder 156 mg paliperidonpalmitat i 1 ml svarende til 100 mg paliperidon.

Paliperidon "Teva" 150 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt sprøjte indeholder 234 mg paliperidonpalmitat i 1,5 ml svarende til 150 mg paliperidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotinjektionsvæske, suspension

Suspensionen er hvid til råhvid. Suspensionen er pH-neutral (ca. 7,0).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Paliperidon "Teva" er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni hos voksne patienter, der er stabiliseret med paliperidon eller risperidon.

Hos udvalgte voksne patienter med skizofreni, som tidligere har responderet på oralt paliperidon eller risperidon, kan paliperidon anvendes uden forudgående stabilisering med oral behandling, hvis de psykotiske symptomer er milde til moderate, og der er behov for langtidsvirkende behandling med et injicerbart lægemiddel.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

En anbefalet start på Paliperidon "Teva" er en dosis på 150 mg på behandlingsdag 1 og 100 mg én uge senere (dag 8), hvor begge administreres i musculus deltoideus for hurtigt at opnå terapeutiske koncentrationer (se pkt. 5.2). Den tredje dosis skal administreres én måned efter den anden startdosis. Den anbefalede månedlige vedligeholdelsesdosis er 75 mg. Nogle patienter kan have fordel af lavere eller højere doser inden for det anbefalede interval fra 25 til 150 mg på baggrund af individuel patienttolerabilitet og/eller virkning. Patienter, som er overvægtige eller adipøse, kan have behov for doser i den øvre ende af intervallet (se pkt. 5.2). Efter den anden startdosis kan månedlige vedligeholdelsesdoser administreres i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus.

Vedligeholdelsesdosen kan justeres en gang om måneden. Når der foretages dosisjusteringer, skal der tages hensyn til Paliperidon ”Teva”s forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet (se pkt. 5.2), da den fulde virkning af vedligeholdelsesdoser muligvis ikke er tydelig i adskillige måneder.

*Skift fra oralt paliperidon i depotform eller oralt risperidon til Paliperidon "Teva"*

Paliperidon "Teva" skal startes som beskrevet i begyndelsen af pkt. 4.2 ovenfor. Under den månedlige vedligeholdelsesbehandling med Paliperidon "Teva" kan patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige doser af paliperidon-depottabletter, opnå en tilsvarende steady state-eksponering for paliperidon med injektion. Vedligeholdelsesdoser af Paliperidon "Teva", der er nødvendige for at opnå en tilsvarende steady state-eksponering, er som følger:

|  |  |
| --- | --- |
| **Doser af paliperidon-depottabletter og Paliperidon "Teva", der er nødvendige for at opnå en tilsvarende paliperidon-eksponering ved steady state under vedligeholdelsesbehandling** | |
| **Tidligere dosis af paliperidon-depottablet** | **Paliperidon "Teva"-injektion** |
| 3 mg dagligt | 25-50 mg månedligt |
| 6 mg dagligt | 75 mg månedligt |
| 9 mg dagligt | 100 mg månedligt |
| 12 mg dagligt | 150 mg månedligt |

Tidligere behandling med oralt paliperidon eller oralt risperidon kan seponeres på starttidspunktet for behandling med Paliperidon "Teva". Nogle patienter kan have fordel af gradvis seponering. Nogle patienter, der skifter fra højere doser af oralt paliperidon (f.eks. 9-12 mg dagligt) til injektioner med Paliperidon "Teva" i musculus gluteus maximus, kan have lavere plasmaeksponering i de første 6 måneder efter skiftet. Derfor kan det som alternativ overvejes at give injektioner i musculus deltoideus i de første

6 måneder.

*Skift fra risperidon langtidsvirkende injektion til Paliperidon "Teva"*

Når patienter skiftes over fra risperidon langtidsvirkende injektion, startes Paliperidon "Teva"-behandling i stedet for den næste planlagte injektion. Der skal herefter fortsættes med Paliperidon "Teva" med månedlige intervaller. Regimet med en uges initialbehandling inklusive de intramuskulære injektioner (på henholdsvis dag 1 og dag 8) som beskrevet i pkt. 4.2 ovenfor er ikke nødvendigt. Patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige doser risperidon langtidsvirkende injektion, kan opnå en tilsvarende steady state-eksponering for paliperidon under vedligeholdelsesbehandling med månedlige doser af Paliperidon "Teva" i henhold til følgende:

|  |  |
| --- | --- |
| **Doser af risperidon langtidsvirkende injektion og Paliperidon "Teva", der er nødvendige for at opnå en tilsvarende paliperidon-eksponering ved steady state** | |
| **Tidligere dosis af risperidon langtidsvirkende injektion** | **Paliperidon "Teva"-injektion** |
| 25 mg hver 2. uge | 50 mg månedligt |
| 37,5 mg hver 2. uge | 75 mg månedligt |
| 50 mg hver 2. uge | 100 mg månedligt |

Seponering af behandling med antipsykotika bør foretages i henhold til relevant ordinationsinformation. Hvis behandling med Paliperidon "Teva" seponeres, skal der tages hensyn til dets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet. Behovet for at fortsætte med eksisterende medicin mod ekstrapyramidale symptomer (EPS) skal revurderes regelmæssigt.

Manglende doser

*Sådan undgås manglende doser*

Det anbefales, at den anden startdosis af Paliperidon "Teva" gives én uge efter den første dosis. For at undgå at en dosis springes over, kan patienten få den anden dosis 4 dage før eller efter, at der er gået en uge (dag 8). Tilsvarende anbefales det, at den tredje og efterfølgende injektioner efter startregimet gives månedligt. For at undgå, at en dosis springes over, kan patienten få injektionen op til 7 dage før eller efter tidspunktet for den månedlige injektion.

Hvis måldagen for den anden Paliperidon "Teva"-injektion (dag 8 ± 4 dage) forpasses, afhænger den anbefalede reinitiering af, hvor lang tid der er gået siden patientens første injektion.

*Manglende anden startdosis (< 4 uger efter første injektion)*

Hvis der er gået mindre end 4 uger siden den første injektion, skal patienten have den anden injektion på 100 mg i musculus deltoideus så hurtigt som muligt. Der skal administreres en tredje Paliperidon "Teva"-injektion på 75 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus 5 uger efter den første injektion (uanset tidspunktet for den anden injektion). Herefter følges den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Manglende anden startdosis (4-7 uger efter første injektion)*

Hvis der er gået 4 til 7 uger siden den første injektion af Paliperidon "Teva", skal behandlingen genoptages med to injektioner på 100 mg på følgende måde:

1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt.
2. en yderligere injektion i musculus deltoideus en uge senere.
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Manglende anden startdosis (> 7 uger efter første injektion)*

Hvis der er gået mere end 7 uger siden den første injektion af Paliperidon "Teva", startes behandlingen som beskrevet for den indledende anbefalede start på Paliperidon "Teva" ovenfor.

*Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (1 måned til 6 uger)*

Efter start anbefales en månedlig injektionscyklus for Paliperidon "Teva". Hvis der er gået mindre end 6 uger siden den sidste injektion, skal den tidligere stabiliserede dosis administreres så hurtigt som muligt, efterfulgt af injektioner med månedlige intervaller.

*Manglende månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 uger til 6 måneder)*

Hvis der er gået mere end 6 uger siden den sidste injektion af Paliperidon "Teva", anbefales følgende:

*For patienter, der er stabiliseret med doser på 25 til 100 mg*

1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt med samme dosis, som patienten tidligere var stabiliseret på.
2. yderligere en injektion i musculus deltoideus (samme dosis) én uge senere (dag 8).
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*For patienter, der er stabiliseret med 150 mg*

1. en injektion i musculus deltoideus så hurtigt som muligt med en dosis på 100 mg.
2. yderligere en injektion i musculus deltoideus én uge senere (dag 8) med en dosis på 100 mg.
3. genoptagelse af den normale månedlige cyklus af injektioner på 25 mg til 150 mg i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus baseret på individuel patienttolerabilitet og/eller virkning.

*Oversprunget månedlig vedligeholdelsesdosis (> 6 måneder)*

Hvis der er gået mere end 6 måneder siden den sidste injektion af Paliperidon "Teva", startes behandlingen som beskrevet ovenfor for den indledende anbefalede start på Paliperidon "Teva".

Særlige populationer

*Ældre*

Sikkerhed og virkning hos ældre > 65 år er ikke klarlagt.

Generelt er den anbefalede dosering af Paliperidon "Teva" til ældre patienter med normal nyrefunktion den samme som til yngre voksne patienter med normal nyrefunktion. Da ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, kan dosisjustering dog være nødvendig (se *"Nedsat nyrefunktion"* nedenfor for anbefalinger vedr. dosering til patienter med nedsat nyrefunktion).

*Nedsat nyrefunktion*

Paliperidon "Teva" er ikke blevet systematisk undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min) anbefales det at starte med en dosis Paliperidon "Teva" på 100 mg på behandlingsdag 1 og 75 mg en uge senere, begge administreret i musculus deltoideus. Den anbefalede månedlige vedligeholdelsesdosis er 50 mg med et interval fra 25 til 100 mg baseret på patienttolerabilitet og/eller virkning.

Paliperidon "Teva" anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

På baggrund af erfaring med oral paliperidon er dosisjustering ikke påkrævet til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da paliperidon ikke er blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, anbefales det at udvise forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Paliperidon "Teva"s sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Paliperidon "Teva" er udelukkende beregnet til intramuskulær anvendelse. Det må ikke administreres på nogen anden måde. Det skal injiceres langsomt og dybt ind i musculus deltoideus eller musculus gluteus maximus. Alle injektioner skal administreres af sundhedspersonale. Administrationen skal foregå som en enkelt injektion. Dosen må ikke fordeles på flere injektioner.

Dag 1- og dag 8-startdoserne skal begge administreres i musculus deltoideus med henblik på hurtig opnåelse af terapeutiske koncentrationer (se pkt. 5.2). Efter den anden startdosis kan månedlige vedligeholdelsesdoser administreres i enten musculus deltoideus eller gluteus maximus. Et skift fra musculus gluteus maximus til musculus deltoideus (eller omvendt) bør overvejes i tilfælde af smerter på injektionsstedet, hvis generne på injektionsstedet ikke er veltolereret (se pkt. 4.8). Det anbefales endvidere at veksle mellem venstre og højre side (se nedenfor).

Se indlægssedlen for instruktioner om anvendelse og håndtering af Paliperidon "Teva" (afsnittet om oplysninger tiltænkt læger og sundhedspersonale).

*Administration i musculus deltoideus*

Den anbefalede kanylestørrelse til start- og vedligeholdelsesadministration af Paliperidon "Teva" i musculus deltoideus afhænger af patientens vægt. Til patienter på ≥ 90 kg anbefales en 1½", 22G-kanyle (38,1 mm × 0,72 mm). Til patienter på < 90 kg anbefales en 1", 23G-kanyle (25,4 mm × 0,64 mm). Injektioner i musculus deltoideus bør veksle mellem de to skuldermuskler.

*Administration i musculus gluteus maximus*

Den anbefalede kanylestørrelse til vedligeholdelsesadministration af Paliperidon "Teva" i musculus gluteus maximus er en 1½", 22G kanyle (38,1 mm × 0,72 mm). Administrationen bør ske i den øvre laterale kvadrant af glutealområdet. Injektioner i musculus gluteus maximus bør veksle mellem de to ballemuskler.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Brug til patienter, som er i en akut agiteret eller svært psykotisk tilstand

Paliperidon "Teva" bør ikke bruges til behandling af tilstande med akut agitation eller svær psykose ved behov for omgående symptomkontrol.

QT-interval

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af paliperidon til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller en familieanamnese med QT-forlængelse og ved samtidig brug af andre lægemidler, der menes at forlænge QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS), som er kendetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjede niveauer af kreatinkinase, er rapporteret at forekomme med paliperidon. Andre kliniske tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på MNS, skal paliperidon seponeres.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Lægemidler med dopaminreceptorantagonistiske egenskaber er blevet sat i forbindelse med induktion af tardiv dyskinesi, som er kendetegnet ved rytmiske, ufrivillige bevægelser, hovedsagelig af tungen og/eller ansigtet. Hvis der fremkommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes at seponere al behandling med antipsykotika, herunder paliperidon.

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 Paliperidon "Teva". Agranulocytose er rapporteret meget sjældent (< 1/10.000 patienter) under postmarketingsovervågning. 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 signifikante fald i leukocytter uden andre årsagsfaktorer skal det overvejes seponere Paliperidon "Teva". Patienter med klinisk signifikant neutropeni skal monitoreres nøje for feber og andre symptomer eller tegn på infektion og behandles øjeblikkeligt ved opståen af sådanne symptomer. Hos patienter med svær neutropeni (absolut neutrofiltal < 1 x 109/l) skal Paliperidon "Teva" seponeres, og leukocyttallet skal følges indtil restitution.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde indberettet anafylaktiske reaktioner hos patienter, som tidligere har kunnet tåle oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.1 og 4.8).

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal Paliperidon "Teva" seponeres, og der skal iværksættes generel klinisk relevant understøttende behandling samt monitorering af patienten, indtil tegn og symptomer ophører (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af præeksisterende diabetes, herunder diabetisk koma og ketoacidose, under behandling med paliperidon. Passende klinisk monitorering tilrådes i henhold til de anvendte retningslinjer for brug af antipsykotika. Patienter, som behandles med Paliperidon "Teva", 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 "Teva". Patienterne skal vejes regelmæssigt.

Anvendelse til patienter med prolaktinafhængige tumorer

Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Selvom kliniske og epidemiologiske studier indtil videre ikke har vist nogen klar sammenhæng med administration af antipsykotika, anbefales det at udvise forsigtighed hos patienter med en relevant medicinsk anamnese. Paliperidon skal anvendes med forsigtighed til patienter med en præeksisterende tumor, som kan være prolaktinafhængig.

Ortostatisk hypotension

På grund af paliperidons alfablokerende aktivitet kan det hos nogle patienter inducere ortostatisk hypotension. Poolede data fra de tre placebokontrollerede, 6-ugers studier med fast dosis af orale paliperidon-depottabletter (3, 6, 9 og 12 mg) viser, at der blev rapporteret ortostatisk hypotension hos 2,5 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med oral paliperidon, sammenlignet med 0,8 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med placebo. Paliperidon "Teva" skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt eller iskæmi, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, der prædisponerer patienten for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

Krampeanfald

Paliperidon "Teva" bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere tilfælde af krampeanfald eller andre tilstande i anamnesen, som potentielt kan sænke krampetærsklen.

Nedsat nyrefunktion

Plasmakoncentrationerne af paliperidon er forhøjede hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosisjustering anbefales derfor til patienter med let nedsat nyrefunktion. Paliperidon "Teva" anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Det anbefales, at der udvises forsigtighed, hvis paliperidon anvendes til disse patienter.

Ældre patienter med demens

Paliperidon er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Paliperidon bør anvendes med forsigtighed til ældre patienter med demens og risikofaktorer for apopleksi.

De nedenfor anførte erfaringer med risperidon er også relevante for paliperidon.

*Overordnet mortalitet*

Ældre patienter med demens, som blev behandlet med andre atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin, havde i en metaanalyse af 17 kontrollerede kliniske studier en øget mortalitetsrisiko sammenlignet med placebo. Blandt dem, der blev behandlet med risperidon, var mortaliteten var 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

*Cerebrovaskulære bivirkninger*

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med den demente population med visse atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol og olanzapin, observeredes en ca. 3 gange så høj risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen bag denne øgede risiko er ukendt.

Parkinsons sygdom og Lewy body-demens

Læger bør nøje afveje risici og fordele ved ordination af paliperidon til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy body-demens, da begge grupper kan have en øget risiko for udvikling af malignt neuroleptikasyndrom samt have en øget følsomhed over for antipsykotika. Denne øgede følsomhed kan manifestere sig ved konfusion, bevidsthedssvækkelse, postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Det er rapporteret, at antipsykotiske lægemidler (herunder risperidon) med alfa-adrenergt blokerende virkninger inducerer priapisme. Under postmarketingsovervågning er der endvidere rapporteret om priapisme ved oral paliperidon, som er den aktive metabolit af risperidon. Patienter skal rådes til at søge akut lægehjælp, hvis priapismen ikke har fortaget sig i løbet af 4 timer.

Regulering af legemstemperaturen

Antipsykotika er sat i forbindelse med forstyrrelser i kroppens evne til at sænke sin kernetemperatur. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af paliperidon til patienter, som forventes at opleve forhold, der kan bidrage til en forhøjelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. kraftig motion, eksponering for ekstrem varme, samtidig behandling med lægemidler med antikolinerg aktivitet eller udsættelse for dehydrering.

Venøs tromboemboli

Der er rapporteret om tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) ved behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter, der behandles med antipsykotika, ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, bør samtlige mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandlingen med paliperidon, og forebyggende foranstaltninger sættes i værk.

Antiemetisk virkning

I prækliniske studier med paliperidon observeredes en antiemetisk virkning. Denne virkning kan, hvis den forekommer hos mennesker, skjule tegn og symptomer på overdosering med visse lægemidler eller på tilstande såsom intestinal obstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Administration

Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet injektion af Paliperidon ”Teva” i et blodkar.

Intraoperativt floppy iris-syndrom

Intraoperativt floppy iris-syndrom (IFIS) er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa-1a-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 alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa-1-blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Hjælpestoffer

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

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

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af paliperidon sammen med lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, f.eks. klasse IA-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse antibiotika (f.eks. fluorquinoloner), visse andre antipsykotika og visse midler mod malaria (f.eks. mefloquin). Denne liste er vejledende og ikke udtømmende.

Paliperidon "Teva"s potentiale for påvirkning af andre lægemidler

Paliperidon forventes ikke at forårsage klinisk vigtige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af cytochrom P450-isozymer.

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

Paliperidon kan modvirke virkningen af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis en sådan kombination vurderes nødvendig, særligt ved Parkinsons sygdom i slutstadiet, bør der gives den laveste effektive dosis af hvert lægemiddel.

På grund af dets potentiale for at inducere ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4) kan der muligvis observeres en additiv virkning ved administration af paliperidon sammen med andre terapeutiske stoffer, der har dette potentiale, f.eks. andre antipsykotika, tricykliske stoffer.

Der bør udvises forsigtighed, hvis paliperidon kombineres med andre lægemidler, der sænker krampetærsklen (dvs. phenothiaziner eller butyrophenoner, tricykliske stoffer eller SSRI'er, tramadol, mefloquin osv.).

Administration af orale paliperidon-depottabletter ved steady state (12 mg en gang dagligt) sammen med divalproexnatrium-depottabletter (500 mg til 2.000 mg en gang dagligt) havde ingen indvirkning på steady state-farmakokinetikken for valproat.

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser mellem paliperidon og lithium. Forekomsten af en farmakokinetisk interaktion er dog ikke sandsynlig.

Andre lægemidlers potentiale for påvirkning af Paliperidon "Teva"

*In vitro*-studier indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt inddraget i paliperidonmetabolismen, men det er ikke påvist *in vitro* eller *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Administration af oral paliperidon samtidig med paroxetin, som er en potent CYP2D6-inhibitor, viste ingen klinisk signifikant virkning på paliperidons farmakokinetik.

Administration af orale paliperidon-depottabletter en gang dagligt sammen med 200 mg carbamazepin to gange dagligt forårsagede et fald på ca. 37 % i de gennemsnitlige steady state-Cmax og AUC for paliperidon. Dette fald er i væsentlig grad forårsaget af en 35 % stigning i renal clearance af paliperidon, som sandsynligvis skyldes induktion af renalt P-gp ved hjælp af carbamazepin. Et mindre fald i mængden af aktivt stof, der udskilles uændret i urinen, tyder på, at samtidig administration af carbamazepin kun havde en begrænset virkning på CYP-metabolismen eller biotilgængeligheden af paliperidon. Det er muligt, at der kan forekomme større fald i plasmakoncentrationerne af paliperidon ved højere doser af carbamazepin. Ved start af behandling med carbamazepin skal doseringen af Paliperidon "Teva" reevalueres og om nødvendigt øges. Omvendt skal doseringen af Paliperidon "Teva" reevalueres og om nødvendigt reduceres ved seponering af carbamazepin.

Administration af en enkelt dosis af en oral 12 mg paliperidon-depottablet sammen med divalproexnatrium-depottabletter (to 500 mg-tabletter en gang dagligt) resulterede i en stigning på ca. 50 % i Cmax og AUC for paliperidon, hvilket sandsynligvis skyldes øget oral absorption. Da der ikke blev observeret nogen effekt på den systemiske clearance, er det ikke forventeligt, at der er klinisk signifikant interaktion mellem divalproexnatrium-depottabletter og intramuskulær injektion af paliperidon. Denne interaktion er ikke undersøgt med Paliperidon ”Teva”.

Samtidig brug af Paliperidon "Teva" og risperidon eller oral paliperidon

Da paliperidon er den vigtigste aktive metabolit af risperidon, skal der udvises forsigtighed, hvis paliperidon administreres sammen med risperidon eller med oral paliperidon i længere perioder. Der findes kun begrænsede sikkerhedsdata om samtidig brug af paliperidon og andre antipsykotika.

Samtidig brug af Paliperidon "Teva" 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).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af paliperidon under graviditet. Intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat og oralt administreret paliperidon var ikke teratogene i dyrestudier, men der sås andre typer af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Nyfødte, der har været udsat for paliperidon under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje. Paliperidon "Teva" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Paliperidon udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af det ammede barn er sandsynlig, hvis terapeutiske doser administreres til ammende kvinder. Paliperidon "Teva" bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

I de prækliniske studier blev der ikke set 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 og betjene maskiner. Det skyldes de potentielle bivirkninger på nervesystemet og synet, såsom sedation, døsighed, synkope og sløret syn (se pkt. 4.8). Patienterne skal derfor rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før det vides, hvordan de reagerer på Paliperidon "Teva".

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske studier var søvnløshed, hovedpine, angst, infektion i de øvre luftveje, reaktioner på injektionsstedet, parkinsonisme, vægtstigning, akatisi, agitation, sedation/døsighed, kvalme, obstipation, svimmelhed, muskuloskeletale smerter, takykardi, tremor, mavesmerter, opkastning, diarré, træthed og dystoni. Af disse var akatisi og sedation/døsighed tilsyneladende dosisrelaterede.

Bivirkninger opsat i tabelform

Nedenstående bivirkninger er alle bivirkninger, der er blevet rapporteret med paliperidon efter frekvenskategori estimeret på baggrund af kliniske studier med paliperidonpalmitat.

Følgende termer og hyppigheder anvendes: *meget almindelig* (≥ 1/10); *almindelig* (≥ 1/100 til < 1/10); *ikke almindelig* (≥ 1/1000 til < 1/100); *sjælden* (≥ 1/10.000 til < 1/1000); *meget sjælden* (< 1/10.000); og *ikke kendt* (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorgan-klasse** | **Bivirkning** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppighed** | | | | |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendta** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, influenza | Pneumoni, bronkitis, luftvejsinfektion, sinusitis, cystitis, infektion i øret, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis, subkutan abces | Øjeninfektion, acarodermatitis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Fald i leukocyttal, anæmi | Neutropeni, trombocytopeni, stigning i eosinofiltal | Agranulocytose |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed |  | Anafylaktisk reaktion |
| **Det endokrine system** |  | Hyperprolaktinæmib |  | Unormal sekretion af antidiuretisk hormon, glucose i urinen |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyperglykæmi, vægtstigning, vægttab, nedsat appetit | Diabetes mellitusd, hyperinsulinæmi, øget appetit, anoreksi, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kolesterol i blodet | Diabetisk ketoacidose, hypoglykæmi, polydipsi | Hyperhydrering |
| **Psykiske forstyrrelser** | Søvnløshede | Agitation, depression, angst | Søvnforstyrrelse, mani, nedsat libido, nervøsitet, mareridt | Katatoni, forvirringstilstand, somnambulisme, affektaffladning, anorgasme | Søvnrelateret spiseforstyrrelse |
| **Nervesystemet** |  | Parkinsonismec, akatisic, sedation/døsighed, dystonic, svimmelhed, dyskinesic, tremor, hovedpine | Tardive dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypoæstesi, paræstesi | Malignt neuroleptikasyndrom, cerebral iskæmi, manglende respons på stimuli, tab af bevidsthedsniveau, krampeanfalde, balanceforstyrrelse, unormal koordination, rytmisk rokkebevægelser af hovedet | Diabetisk koma |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn, konjunktivitis, tørre øjne | Glaukom, forstyrrelse i øjenbevægelser, øjenrullen, fotofobi, tåreflåd, okulær hyperæmi | Floppy iris- syndrom (intraoperativt) |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo, tinnitus, øresmerter |  |  |
| **Hjerte** |  | Takykardi | Atrioventrikulært blok, ledningsforstyrrelse, QT-forlængelse på ekg, postural ortostatisk takykardi-syndrom, bradykardi, unormalt ekg, palpitationer | Atrieflimren, sinusarytmi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension | Hypotension, ortostatisk hypotension | Lungeemboli, venetrombose, blussen | Iskæmi |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Hoste, nasal tilstoppelse | Dyspnø, tilstopning af luftvejene, hvæsen, faryngolaryngeale smerter, epistaxis | Dyspnø, faryngolaryngeale smerter, epistaxis | Søvnapnøsyndrom, pulmonal kongestion, tilstopning af luftvejene, rallen, hvæsen |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Abdominalsmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, dyspepsi, tandpine | Abdominalgener, gastroenteritis, dysfagi, mundtørhed, flatulens | Pankreatitis, tarmobstruktion, opsvulmet tunge, fækalinkontinens, fakalom, cheilitis | Ileus |
| **Lever og galdeveje** |  | Forhøjede aminotransferaser | Forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjede leverenzymer |  | Gulsot |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Urticaria, pruritus, udslæt, alopeci, eksem, tør hud, erytem, acne | Lægemiddeludslæt, seborisk dermatitis, hyperkeratose, skæl | Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, misfarvning af huden |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskuloskeletale smerter, rygsmerter, artralgi | Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, muskeltrækninger, ledstivhed, muskelsvaghed | Rabdomyolyse, hævelse af leddene | Unormal kropsholdning |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urininkontinens, pollakisuri, dysuri | Urinretention |  |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** |  |  |  |  | Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Amenoré | Erektil dysfunktion, ejakulationsforstyrrelse, menstruationsforstyrrelsee, gynkomasti, galaktoré, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne | Priapisme, ubehag i brysterne, brystspænding, brystforstørrelse, vaginalt udflåd |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Pyrexi, asteni, træthed, reaktion på injektionsstedet | Ansigtsødem, ødeme, forhøjet kropstemperatur, unormal gang, brystsmerter, ubehag i brystet, utilpashed, induration | Hypotermi, kulderystelser, tørst, abstinenssyndrom, absces på injektionsstedet, cellulitis på injektionsstedet, cyste på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet | Nedsat kropstemperatur, nekrose på injektionsstedet, sår på injektionsstedet |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |  |  | Fald |  |  |

a Hyppigheden af disse bivirkninger er angivet som "ikke kendt", da de ikke blev observeret under kliniske studier af paliperidonpalmitat. De blev enten afledt fra spontane indberetninger efter markedsføring, hvor hyppigheden ikke kan fastlægges, eller også blev de afledt fra data fra kliniske studier og/eller indberetninger efter markedsføringen for risperidon (alle formuleringer) eller oralt paliperidon.

b Se "Hyperprolaktinæmi" nedenfor.

c Se "Ekstrapyramidale bivirkninger" nedenfor.

d I placebokontrollerede studier blev diabetes mellitus rapporteret hos 0,32 % af de forsøgspersoner, som fik paliperidon, sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Den samlede incidens fra alle kliniske studier var 0,65 % af alle forsøgspersoner, som fik paliperidonpalmitat.

e **Søvnløshed omfatter:** problemer med at falde i søvn og søvnløshed midt i søvnperioden; **Krampeanfald består af:** grand mal-kramper; **Ødem omfatter:** generaliseret ødem, perifert ødem, fingertryksødem. **Menstruationsforstyrrelse omfatter:** forsinket menstruation, 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 injicerbare formulering) relevant for hinanden.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Anafylaktisk reaktion*

Der er i sjældne tilfælde efter markedsføring rapporteret om anafylaktisk reaktion efter injektion af paliperidon hos patienter, der tidligere har tålt oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

*Reaktioner på injektionsstedet*

Den hyppigst rapporterede bivirkning relateret til injektionsstedet var smerter. Størstedelen af disse reaktioner var rapporteret som milde til moderate i sværhedsgrad. Personevalueringer af smerter på injektionsstedet baseret på en visuel analog skala havde en tendens til at falde i frekvens og intensitet over tid i alle fase 2- og 3-studier med paliperidon. Injektioner i musculus deltoideus blev opfattet som lidt mere smertefulde end tilsvarende injektioner i musculus gluteus maximus. Andre reaktioner på injektionsstedet var overvejende milde i intensitet og omfattede induration (almindelig), pruritus (ikke almindelig) og knuder (sjælden).

*Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)*

EPS omfattede en puljet analyse af følgende termer: parkinsonisme (inkluderer øget spytsekretion, stivhed i skeletmuskulatur, parkinsonisme, savlen, tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, stramme muskler, 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 (omfatter dyskinesi, muskeltrækninger, choreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (omfatter dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyration, tungeparese, ansigtsspasme, laryngospasme, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasme, pleurototonus, tungespasme og trismus) og tremor. Det skal bemærkes, at der er medtaget et bredere spektrum af symptomer, som ikke nødvendigvis er af ekstrapyramidal oprindelse.

*Vægtstigning*

I det 13-ugers studie, der omfattede en startdosis på 150 mg, var der en dosisrelateret tendens med hensyn til andelen af forsøgspersoner med en abnorm vægtstigning ≥ 7 %, med en 5 % incidensrate i placebogruppen sammenlignet med rater på 6 %, 8 % og 13 % i paliperidon-grupperne, der fik henholdsvis 25 mg, 100 mg og 150 mg.

I løbet af den 33 uger lange åbne transitions-/vedligeholdelsesperiode af studiet med langtidsforebyggelse af tilbagefald opfyldte 12 % af de paliperidon-behandlede forsøgspersoner dette kriterium (vægtstigning på ≥ 7 % fra den dobbeltblinde fase til endepunktet). Den gennemsnitlige (SD) vægtændring fra åben baseline var +0,7 (4,79) kg.

*Hyperprolaktinæmi*

I kliniske studier blev der observeret medianstigninger i serumprolaktin hos forsøgspersoner af begge køn, som fik paliperidon. Bivirkninger, som kan være tegn på forhøjede niveauer af prolaktin (f.eks. amenoré, galaktoré, menstruationsforstyrrelser, gynækomasti) rapporteredes sammenlagt hos < 1 % af forsøgspersonerne.

Klasseeffekter

QT-forlængelse, ventrikulære arytmier (ventrikelflimmer, ventrikulær takykardi), pludselig uforklarlig død, hjertestop og Torsade de pointes kan forekomme med antipsykotika.

Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venetrombose, er rapporteret med antipsykotiske lægemidler (hyppigheden ikke kendt).

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**

Symptomer

Generelt svarer de forventede tegn og symptomer til en forstærkning af de kendte farmakologiske virkninger af paliperidon, dvs. døsighed og sedation, takykardi og hypotension, QT-forlængelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikelflimmer er rapporteret hos en patient på baggrund af overdosering med oral paliperidon. I tilfælde af akut overdosering skal muligheden for, at patienten har indtaget flere stoffer, tages i betragtning.

Håndtering

Der skal tages hensyn til lægemidlets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet og den lange eliminationshalveringstid for paliperidon, når behandlingsbehov og restitution skal vurderes. Der findes ingen specifik modgift mod paliperidon. Generelle understøttende foranstaltninger bør iværksættes. Der skal etableres og opretholdes frie luftveje og sørges for tilstrækkelig iltning og ventilation.

Kardiovaskulær monitorering bør iværksættes straks og bør omfatte kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering for mulige arytmier. Hypotension og kredsløbskollaps skal behandles med relevante midler såsom intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer skal der indgives antikolinergika. Tæt medicinsk observation og monitorering skal fortsætte, indtil patienten er kommet sig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, andre antipsykotika.

ATC-kode: N 05 AX 13.

Paliperidon "Teva" indeholder en racemisk blanding af (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon er et lægemiddel, der selektivt blokerer monoamineffekter, og hvis farmakologiske egenskaber er forskellige fra typiske antipsykotika. Paliperidon binder kraftigt til serotonerge 5-HT2-og dopaminerge D2-receptorer. Paliperidon blokerer også alfa-1-adrenerge receptorer og i lidt mindre grad H1-histaminerge og alfa-2-adrenerge receptorer. Den farmakologiske aktivitet af (+)- og (-)-paliperidon-enantiomererne er kvalitativt og kvantitativt ens.

Paliperidon binder ikke til kolinerge receptorer. Selvom paliperidon er en kraftig D2-antagonist, som menes at lindre de positive symptomer på skizofreni, forårsager det mindre katalepsi og nedsætter de motoriske funktioner mindre end typiske antipsykotika. Dominerende central serotoninantagonisme kan reducere paliperidons tendens til at forårsage ekstrapyramidale bivirkninger.

Klinisk virkning

*Akut behandling af skizofreni*

Virkningen af paliperidon til akut behandling af skizofreni blev klarlagt i fire kortvarige (et 9-ugers og tre 13-ugers) dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede studier med fast dosis med akut recidiverede voksne indlagte patienter, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. De faste doser af paliperidon i disse studier blev givet på dag 1, 8 og 36 i 9 ugers-studiet og endvidere på dag 64 i 13 ugers-studiet. Intet yderligere oralt antipsykotisk supplement var nødvendigt under den akutte behandling af skizofreni med paliperidon. Det primære effektmål var defineret som et fald i den samlede PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale), der er vist i tabellen nedenfor. PANSS er en valideret flerpunktsliste, der består af fem faktorer til vurdering af positive symptomer, negative symptomer, disorganiserede tanker, ukontrolleret fjendtlighed/ophidselse og angst/depression. Hvor godt patienten fungerede, blev vurderet ved hjælp af PSP-skalaen (Personal and Social Performance). PSP er en valideret klinisk gradinddelt skala, som måler, hvordan patienten fungerer personligt og socialt inden for fire domæner: socialt nyttige aktiviteter (arbejde og studie), personlige og sociale relationer, egenomsorg og forstyrrende og aggressive adfærdsmønstre.

I et 13 ugers-studie (n = 636), der sammenlignede tre faste doser af paliperidon (indledende injektion på 150 mg i musculus deltoideus, efterfulgt af 3 gluteal- eller deltadoser på enten 25 mg/4 uger, 100 mg/4 uger eller 150 mg/4 uger) med placebo, var alle tre doser af paliperidon bedre end placebo til at forbedre den samlede PANSS-score. I dette studie viste både behandlingsgrupperne 100 mg/4 uger og 150 mg/4 uger, men ikke 25 mg/4 uger, statistisk overlegenhed i forhold til placebo for PSP-scoren. Disse resultater understøtter en virkning i løbet af hele behandlingens varighed og en forbedring i PANSS og blev observeret så tidligt som dag 4 og med en signifikant adskillelse fra placebo for gruppen, der fik 25 mg samt gruppen der fik 150 mg paliperidon, på dag 8.

Resultaterne af de andre studier viste signifikant fordel for paliperidon, bortset fra 50 mg-dosen i et enkelt studie (se tabellen nedenfor).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Samlet PANSS-score (Positive And Negative Syndrome Scale) for skizofreni - ændring fra baseline til endepunkt - LOCF for studierne R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 og R092670-PSY-3007: analysesæt for primær effekt | | | | | |
|  | Placebo | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg |
| **R092670-PSY-3007\***  Gennemsnitlig baseline (SD)  Gennemsnitlig ændring (SD)  P-værdi (vs. placebo) | n = 160  86,8 (10,31)  -2,9 (19,26)  -- | n = 155  86,9 (11,99)  -8,0 (19,90)  0,034 | -- | n = 161  86,2 (10,77)  -11,6 (17,63)  < 0,001 | n = 160  88,4 (11,70)  -13,2 (18,48)  < 0,001 |
| **R092670-PSY-3003**  Gennemsnitlig baseline (SD)  Gennemsnitlig ændring (SD)  P-værdi (vs. placebo) | n = 132  92,4 (12,55)  -4,1 (21,01)  -- | -- | n = 93  89,9 (10,78)  -7,9 (18,71)  0,193 | n = 94  90,1 (11,66)  -11,0 (19,06)  0,019 | n = 30  92,2 (11,72)  -5,5 (19,78)  -- |
| **R092670-PSY-3004**  Gennemsnitlig baseline (SD)  Gennemsnitlig ændring (SD)  P-værdi (vs. placebo) | n = 125  90,7 (12,22)  -7,0 (20,07)  -- | n = 129  90,7 (12,25)  -13,6 (21,45)  0,015 | n = 128  91,2 (12,02)  -13,2 (20,14)  0,017 | n = 131  90,8 (11,70)  -16,1 (20,36)  < 0,001 | -- |
| **R092670-SCH-201**  Gennemsnitlig baseline (SD)  Gennemsnitlig ændring (SD)  P-værdi (vs. placebo) | n=66  87,8 (13,90)  6,2 (18,25)  -- | -- | n=63  88,0 (12,39)  -5,2 (21,52)  0,001 | n=68  85,2 (11,09)  -7,8 (19,40)  < 0,0001 | -- |

\* I studiet R092670-PSY-3007 blev der givet en startdosis på 150 mg til alle forsøgspersoner i paliperidon-behandlingsgrupperne på dag 1 efterfulgt af den tildelte dosis derefter.

Bemærk: En negativ ændring i scoren indikerer forbedring.

*Opretholdelse af symptomkontrol og udsættelse af recidiv af skizofreni*

Effekten af paliperidon til opretholdelse af symptomkontrol og forsinkelse af recidiv af skizofreni blev klarlagt i et længerevarende dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med fleksible doser, der omfattede 849 ikke-ældre, voksne forsøgspersoner, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni.

Dette studie omfattede en 33-ugers, åben akut behandlings- og stabiliseringsfase, en randomiseret, dobbeltblind placebokontrolleret fase til observation for recidiv og en 52-ugers åben forlængelsesperiode. I studiet var doserne af paliperidon 25, 50, 75 og 100 mg, som blev administreret månedligt. 75 mg-dosen var kun tilladt i den 52-ugers åbne forlængelse.

Forsøgspersonerne fik indledningsvist fleksible doser (25-100 mg) af paliperidon i en 9-ugers overgangsperiode, efterfulgt af en 24-ugers vedligeholdelsesperiode, hvor det blev krævet, at forsøgspersonerne havde en PANSS-score på ≤ 75. Dosisjusteringer var kun tilladt i de første 12 uger af vedligeholdelsesperioden. I alt 410 stabiliserede patienter blev randomiseret til enten paliperidon (median varighed 171 dage [interval 1 dag til 407 dage]) eller til placebo (median varighed 105 dage [interval 8 dage til 441 dage]), indtil de oplevede et recidiv af skizofrenisymptomer i den dobbeltblinde fase af variabel længde. Studiet blev standset tidligt på grund af effekten, da der observeredes signifikant længere tid til recidiv (p < 0,0001, Figur 1) hos patienter behandlet med paliperidon sammenlignet med placebo (risikoratio = 4,32, 95 %, CI: 2,4-7,7).



Placebo N=156

Paliperidon-injektion N=156

Logrank-test, p-værdi <0,0001

Tid /dage siden randomisering

Estimeret antal forsøgspersoner uden recidiv

Figur 1:Kaplan-Meier-afbildning af tid til recidiv – interimanalyse (Intent-to-Treatinterimanalysesæt).

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 skizofreni. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Paliperidonpalmitat er palmitatester-prodrug af paliperidon. På grund af paliperidonpalmitats ekstremt lave vandopløselighed opløses det langsomt efter intramuskulær injektion, før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes til det systemiske kredsløb. Efter en enkelt intramuskulær dosis stiger plasmakoncentrationerne af paliperidon gradvist, til de når de maksimale plasmakoncentrationer ved en median-Tmax på 13 dage. Frigivelsen af det aktive stof starter så tidligt som dag 1 og varer i mindst 4 måneder.

Efter intramuskulær injektion af enkeltdoser (25-150 mg) i musculus deltoideus var Cmax gennemsnitligt 28 % højere sammenlignet med injektion i musculus gluteus maximus. De to indledende intramuskulære injektioner i musculus deltoideus af 150 mg på dag 1 og 100 mg på dag 8 medvirker til hurtig opnåelse af terapeutiske koncentrationer. Frigivelsesprofilen og dosisregimet for paliperidon resulterer i opretholdelse af terapeutiske koncentrationer. Den totale eksponering for paliperidon efter injektion med paliperidon depotinjektionsvæske, suspension var dosis-proportional over et 25-150 mg dosisinterval og mindre end dosis-proportional for Cmax for doser over 50 mg. Det gennemsnitlige steady-state trough/peak-ratio for en paliperidon-dosis på 100 mg var 1,8 efter administration i ballen og 2,2 efter administration i skulderen. Den mediane tilsyneladende halveringstid for paliperidon efter injektion med paliperidon depotinjektionsvæske, suspension over dosisintervallet 25-150 mg lå i intervallet 25-49 dage.

Efter injektion med paliperidon depotinjektionsvæske, suspension er den absolutte biotilgængelighed af paliperidonpalmitat 100 %.

Efter administration af paliperidonpalmitat omdannes paliperidons (+)- og (-)-enantiomerer indbyrdes således, at der opnås et AUC (+) til (-)-forhold på ca. 1,6-1,8.

Plasmaproteinbindingen af racemisk paliperidon er 74 %.

Biotransformation og elimination

Én uge efter administration af en enkelt oral dosis af 1 mg 14C-paliperidon med øjeblikkelig frigivelse udskiltes 59 % af dosen uændret i urinen, hvilket indikerer, at paliperidon ikke gennemgår omfattende metabolisering i leveren. Ca. 80 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urin og 11 % i fæces. Fire metaboliske metoder er blevet identificeret *in vivo*, hvoraf ingen tegnede sig for mere end 6,5 % af dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering og benzisoxazol-spaltning. Selvom *in vitro*-studier tydede på, at CYP2D6 and CYP3A4 spiller en rolle i metabolismen af paliperidon, er det ikke dokumenteret *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tydelig forskel i den tilsyneladende clearance af paliperidon efter administration af oral paliperidon hos personer med kraftig metabolisering og personer med dårlig metabolisering af CYP2D6-substrater. *In vitro*-studier i humane levermikrosomer viste, at paliperidon ikke i væsentlig grad hæmmer metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af cytochrom P450-isozymer, herunder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

*In vitro*-studier har vist, at paliperidon er substrat for P-gp og en svag P-gp-hæmmer ved høje koncentrationer. Der foreligger ingen *in vivo*-data, og den kliniske relevans er ukendt.

Langtidsvirkende paliperidonpalmitat-injektion versus oral depot-paliperidon

Paliperidon ”Teva” er udformet således, at det tilfører paliperidon over en periode på en måned, mens oral depot-paliperidon administreres på daglig basis. Startregimet for Paliperidon ”Teva” (150 mg/100 mg i musculus deltoideus på dag 1/dag 8) blev udformet med henblik på hurtig opnåelse af steady state-paliperidonkoncentrationer ved start på behandlingen uden brug af oralt supplement.

Generelt set lå de samlede startplasmaniveauer med paliperidon inden for eksponeringsintervallet observeret med 6-12 mg oral depot-paliperidon. Anvendelsen af paliperidon-startregimet åbnede mulighed for, at patienterne kunne forblive i dette eksponeringsvindue på 6-12 mg oral depot-paliperidon selv på dage med bundniveau før næste dosis (dag 8 og dag 36). På grund af forskellen i de mediane farmakokinetikprofiler mellem de to lægemidler skal man være forsigtig med at foretage en direkte sammenligning af deres farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat leverfunktion

Paliperidon gennemgår ikke en omfattende metabolisering i leveren. Selvom paliperidon ikke er blevet undersøgt på patienter med nedsat leverfunktion, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. I et studie med oral paliperidon til forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) svarede plasmakoncentrationerne af frit paliperidon til koncentrationerne hos raske personer. Paliperidon er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Udskillelsen af en enkelt oral dosis af en 3 mg paliperidon depottablet blev undersøgt hos forsøgspersoner med varierende grad af nyrefunktion. Elimination af paliperidon faldt med faldende estimeret kreatininclearance. Hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion var total clearance af paliperidon reduceret med 32 % i gennemsnit ved let (CrCl = 50 til < 80 ml/min), 64 % ved moderat (CrCl = 30 til < 50 ml/min) og 71 % ved svært (CrCl = 10 til < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion svarende til en gennemsnitlig stigning i eksponering (AUCinf) på henholdsvis 1,5, 2,6 og 4,8 gange sammenlignet med raske personer. Baseret på et begrænset antal observationer med paliperidon hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion og farmakokinetiksimuleringer anbefales en reduceret dosis (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tegn på aldersrelaterede forskelle i farmakokinetik.

BMI (kropsmasseindeks)/kropsvægt

Farmakokinetiske studier med paliperidonpalmitat har vist noget lavere (10-20 %) plasmakoncentrationer af paliperidon hos patienter, som er overvægtige eller adipøse, sammenlignet med patienter med normal vægt (se pkt. 4.2).

Race

Farmakokinetiske populationsanalyser af data fra studier med oral paliperidon viste ingen tegn på racerelaterede forskelle i paliperidons farmakokinetik efter administration med paliperidon.

Køn

Der er ikke blevet observeret klinisk signifikante forskelle mellem mænd og kvinder.

Rygestatus

På baggrund af *in vitro*-studier med humane leverenzymer er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning skulle derfor ikke påvirke paliperidons farmakokinetik. Virkningen af rygning på paliperidons farmakokinetik blev ikke undersøgt med paliperidon depotinjektionsvæske, suspension. En farmakokinetisk populationsanalyse baseret på data med orale paliperidon depottabletter viste en lidt lavere eksponering for paliperidon hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. Det er usandsynligt, at forskellen har klinisk relevans.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagne doser af intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat (1-måneds-formuleringen) og oralt administreret paliperidon til rotter og hunde viste overvejende farmakologiske virkninger såsom sedation og prolaktinmedierede virkninger på brystkirtler og genitalier. Hos dyr behandlet med paliperidonpalmitat observeredes en inflammatorisk reaktion på det intramuskulære injektionssted. Lejlighedsvist forekom abscesdannelse.

I reproduktionsstudier med oral risperidon til rotter, som i kraftig grad omdannes til paliperidon i rotter og mennesker, observeredes bivirkninger på afkommets fødselsvægt og overlevelse. Der sås ingen embryotoksicitet eller misdannelser efter intramuskulær administration af paliperidonpalmitat til drægtige rotter i op til den højeste dosis (160 mg/kg/dag) svarende til 4,1 gange eksponeringsniveauet hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis på 150 mg. Andre dopaminantagonister har ved administration til drægtige dyr medført bivirkninger på indlæring og motorisk udvikling hos afkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon var ikke genotoksiske. I karcinogenicitetsstudier med oral risperidon til rotter og mus blev der observeret stigninger i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkirteladenomer (begge arter). Det karcinogene potentiale ved intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat blev vurderet hos rotter. Der sås en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenokarcinomer i hunrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hanrotter viste en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenomer og karcinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, hvilket er henholdsvis 1,2 og 2,2 gange eksponeringsniveauet ved den maksimale anbefalede humane dosis på 150 mg. Disse tumorer kan relateres til langvarig dopamin-D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Relevansen af disse tumorfund hos gnavere i relation til human risiko er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronsyremonohydrat

Dinatriumphosphat

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

25 mg

0,25 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (38,1 mm × 0,72 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (25,4 mm × 0,64 mm).

50 mg

0,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (38,1 mm × 0,72 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (25,4 mm × 0,64 mm).

75 mg

0,75 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (38,1 mm × 0,72 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (25,4 mm × 0,64 mm).

100 mg

1 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (38,1 mm × 0,72 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (25,4 mm × 0,64 mm).

150 mg

1,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en 22G 1½" sikkerhedskanyle (38,1 mm × 0,72 mm) og en 23G 1" sikkerhedskanyle (25,4 mm × 0,64 mm).

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 2 kanyler.

*Behandlingsstartpakke*:

Hver pakning indeholder 1 pakning med Paliperidon ”Teva” 150 mg og 1 pakning med Paliperidon ”Teva” 100 mg.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Tyskland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 61373

50 mg: 61374

75 mg: 61375

100 mg: 61376

150 mg: 61377

150 mg+100 mg: 63518

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. august 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. april 2024