

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Paliperidon Krka 3 mg forðatöflur.
Paliperidon Krka 6 mg forðatöflur.
Paliperidon Krka 9 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

3 mg: Hver forðatafla inniheldur 3 mg af paliperidoni.
6 mg: Hver forðatafla inniheldur 6 mg af paliperidoni.
9 mg: Hver forðatafla inniheldur 9 mg af paliperidoni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

3 mg: Hvítar til gráhvítar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur hugsanlega með hrjúfu yfirborði og merktar með P3 á annarri hlið töflunnar. Þvermál: u.þ.b. 9 mm.

6 mg: Brúngular, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur hugsanlega með hrjúfu yfirborði og merktar með P6 á annarri hlið töflunnar. Þvermál: u.þ.b. 9 mm.

9 mg: Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur hugsanlega með hrjúfu yfirborði og merktar með P9 á annarri hlið töflunnar. Þvermál: u.þ.b. 9 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Paliperidon Krka er ætlað til meðferðar við geðklofa hjá fullorðnum og unglíngum, 15 ára og eldri.

Paliperidon Krka er ætlað til meðferð við geðhvarfaklofa (schizoaffective disorder) hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Geðklofi (fullorðnir)

Ráðlagður skammtur af Paliperidon Krka til meðferðar við geðklofa hjá fullorðnum er 6 mg einu sinni á dag, að morgni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun í upphafi. Sumir sjúklingar geta haft gagn af minni eða stærri skammti innan ráðlagða skammtabilsins, 3 mg til 12 mg einu sinni á dag. Ef þörf er á skammtaaðlögun skal hún einungis fara fram að loknu klínísku endurmati. Ef þörf er á skammtaaukningu er ráðlögð aukning 3 mg/dag og almennt skulu líða meira en 5 dagar á milli þess að skammtur er aukinn.

Geðhvarfaklofi (fullorðnir)

Ráðlagður skammtur af Paliperidon Krka til meðferðar við geðhvarfaklofa hjá fullorðnum er 6 mg einu sinni á dag, að morgni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun í upphafi. Sumir sjúklingar geta haft gagn af stærri skammti innan ráðlagða skammtabilsins, 6 mg til 12 mg einu sinni á dag. Ef þörf er á skammtaaðlögun skal hún einungis fara fram að loknu klínísku endurmati. Ef þörf er á skammtaaukningu er ráðlögð aukning 3 mg/dag og almennt skulu líða meira en 4 dagar á milli þess að skammtur er aukinn.

Þegar skipt er yfir í annað geðrofslyf

Upplýsingum um það hvernig standa skal að því að skipta frá Paliperidon Krka yfir í annað geðrofslyf hefur ekki verið safnað með kerfisbundnum hætti. Vegna mismunandi lyfhrifa og lyfjahvarfa geðrofslyfja þarf læknir að hafa umsjón með því þegar talið er nauðsynlegt út frá læknisfræðilegu sjónarmiði að skipta yfir í annað geðrofslyf.

Aldraðir

Ráðlagðir skammtar hjá öldruðum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (≥ 80 ml/mín.) eru þeir sömu og hjá fullorðum með eðlilega nýrnastarfsemi. Vegna þess að aldraðir sjúklingar geta verið með skerta nýrnastarfsemi getur verið að þörf sé á skammtaaðlögun í samræmi við nýrnastarfsemi (sjá „Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi“ hér aftar). Gæta skal varúðar við notkun Paliperidon Krka hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp og áhættuþætti slags (sjá kafla 4.4). Öryggi og verkun Paliperidon Krka hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum >65 ára með geðhvarfaklofa.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi. Paliperidon hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og því skal gæta varúðar hjá slíkum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 50 til <80 ml/mín.) er 3 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn í 6 mg einu sinni á dag, í samræmi við klínísku svörun og þol.

Ráðlagður upphafsskammtur af paliperidoni hjá sjúklingum með í miðlungi mikið til verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 10 til <50 ml/mín.) er 3 mg annan hvern dag, sem auka má í 3 mg einu sinni á dag að loknu klínísku endurmati. Paliperidon hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 10 ml/mín. og er því ekki ráðlagt hjá slíkum sjúklingum.

Börn

Geðklofi: Ráðlagður upphafsskammtur af Paliperidon Krka til meðferðar við geðklofa hjá unglingum, 15 ára og eldri, er 3 mg einu sinni á dag, að morgni.

Unglingar sem eru <51 kg að þyngd: ráðlagður hámarksdagskammtur af Paliperidon Krka er 6 mg.

Unglingar sem eru ≥ 51 kg að þyngd: ráðlagður hámarksdagskammtur af Paliperidon Krka er 12mg.

Ef þörf er á skammtaaðlögun skal hún einungis fara fram að loknu klínísku endurmati, byggt á einstaklingsbundinni þörf hvers sjúklings. Þegar þörf er á skammtaaukningu er ráðlögð aukning 3 mg/dag og almennt skulu líða 5 dagar eða lengra á milli þess að skammtur er aukinn.

Öryggi og verkun paliperidons sem meðferð við geðklofa hjá unglingum á aldrinum 12 til 14 ára hefur ekki verið staðfest. Upplýsingar sem eru fyrirliggjandi má finna í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta. Notkun Paliperidon Krka á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára.

Geðhvarfaklofi: Öryggi og verkun paliperidons sem meðferð við geðhvarfaklofa hjá sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára hefur hvorki verið rannsakað né staðfest. Notkun Paliperidon Krka á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Engin skammtaáðlögun er ráðlögð fyrir Paliperidon Krka byggt á kyni, kynþætti eða því hvort sjúklingurinn reykir.

Lyfjagjöf

Paliperidon Krka er ætlað til inntöku. Gleypa skal töflurnar í heilu lagi með vökva og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja. Virka innihaldsefnið er inni í skel sem frásogast ekki og er þannig hönnuð að hún losar virka innihaldsefnið með stýrðum hraða. Töfluskelin, ásamt óuppleysanlega hluta töflukjarnans, er skilin út úr líkamanum; sjúklingar þurfa ekki að hafa áhyggjur af því þótt þeir taki stöku sinnum eftir einhverju sem líkist töflu í hægðum.

Paliperidon Krka skal ávallt tekið inn á sama hátt í tengslum við fæðuneyslu (sjá kafla 5.2). Gefa skal sjúklingnum fyrirsmæli um að taka Paliperidon Krka ávallt á fastandi maga eða ávallt með morgunmat, en ekki ýmist á fastandi maga eða með mat.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, risperidoni, eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með geðhvarfaklofa sem meðhöndlaðir eru með paliperidoni eiga að vera undir eftirliti vegna hugsanlegra breytinga frá oflæti til þunglyndis.

QT-bil

Gæta skal varúðar þegar paliperidoni er ávísað handa sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT-bili og ef lyfinu er ávísað til samhliðanotkunar með öðrum lyfjum sem talið er að geti valdið lengingu á QT-bili.

Illkynja sefunarheilkenni

Tilkynnt hefur verið um illkynja sefunarheilkenni, sem einkennist af ofurhita, vöðvastirðleika, ójafnvægi í sjálfráða taugakerfinu, breyttri meðvitund og hækkuðum sermisgildum kreatínkínasa, í tengslum við paliperidon. Önnur klínísk merki geta verið vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur fær teikn eða einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis skal hætta allri meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. Paliperidon Krka.

Síðkomin hreyfitruflun/utanstrýtueinkenni

Lyf með dópamínviðtaka-blokkandi eiginleika hafa verið tengd síðkominni hreyfitruflun sem einkennist af reglubundnum, ósjálfráðum hreyfingum, einkum tungu og/eða í andliti. Ef teikn og einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram skal íhuga að hætta allri meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. Paliperidon Krka.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá geðörvandi lyf (t.d. methylphenidat) og paliperidon samhliða, þar sem utanstrýtueinkenni gætu komið fram þegar skammti annars eða beggja lyfja er breytt. Þegar notkun geðörvandi lyfsins er hætt er ráðlagt að minnka skammt þess smám saman (sjá kafla 4.5).

Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap

Tilkynnt hefur verið um tilvik hvítfrumnafæðar, daufkyrningafæðar og kyrningahraps við notkun geðrofslyfja, þ.m.t. paliperidons. Örsjaldan hefur verið tilkynnt um kyrningahrap (<1/10.000 sjúklingum) eftir markaðssetningu lyfsins. Fyrstu mánuði meðferðar skal fylgjast með sjúklingum með sögu um klínískt mikilvæga hvítfrumnafæð eða hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð af völdum lyfja og íhuga skal að stöðva meðferð með paliperidoni við fyrstu merki um klínískt mikilvæga fækkun á fjölda hvítfrumna þegar aðrir orsakabættir eru ekki til staðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum með klínískt mikilvæga daufkyrningafæð, m.t.t. hita eða annarra einkenna eðateikna um sýkingu og hefja meðferð tafarlaust ef slík einkenni eða teikn koma fram.

Stöðva skal notkun paliperidons og fylgjast með fjölda hvítfrumna hjá sjúklingum með verulega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga $<1 \times 10^9/l$), þar til fjöldi hvítfrumna er orðinn eðlilegur á ný.

Blóðsykurshækkun og sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurshækkun, sykursýki og versnun á sykursýki meðan á meðferð með paliperidoni stendur. Í sumum tilvikum hefur verið tilkynnt um þyngdaraukningu áður, sem getur verið áhættuþáttur. Örsjaldan hefur verið tilkynnt um tengsl við ketónblóðsýringu og í mjög sjaldgæfum tilvikum við sykursýkisdá. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við geðrofi. Fylgjast skal með sjúklingum á meðferð með óhefðbundnum geðrofslyfjum, þ.m.t. paliperidoni, með tilliti til blóðsykurshækkunar (t.d. ofþorsti, óeðlilega mikil þvaglát, mikil matarlyst og máttleysi) og fylgjast skal reglulega með sjúklingum með sykursýki með tilliti til versnunar á blóðsykursstjórnun.

Þyngdaraukning

Tilkynnt hefur verið um verulega þyngdaraukningu við notkun paliperidons. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

Blóðprólaktínhækkun

Rannsóknir á vefjaræktum benda til þess að prolaktín getir örvað frumuvöxt í æxlum í brjóstum manna. Þó ekki hafi verið sýnt fram á tengingu við meðferð með geðrofslyfjum í klínískum og faraldsfræðilegum rannsóknum er ráðlagt að gæta varúðar hjá sjúklingum með sjúkrasögu sem talin er skipta máli. Gæta skal varúðar við notkun paliperidons hjá sjúklingum með æxli sem hugsanlega eru prolaktínháð.

Réttstöðulágþrýstingur

Hjá sumum sjúklingum getur paliperidon valdið réttstöðulágþrýstingi vegna alfa-blokkandi virkni.

Byggt á sameinuðum upplýsingum úr þeim þremur 6 vikna rannsóknum sem gerðar hafa verið með samanburði við lyfleysu og stöðluðum skömmtum paliperidons (3, 6, 9 og 12 mg), var tilkynnt um réttstöðulágþrýsting hjá 2,5% þeirra sem fengu meðferð með paliperidoni samanborið við hjá 0,8% þeirra sem fengu lyfleysu. Gæta skal varúðar við notkun paliperidons hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun, hjartadrep eða blóðþurrð í hjartavöðva, leiðslutruflanir), sjúkdóm í heilaeðum, eða ástand sem eykur hættu á lágþrýstingi hjá sjúklingnum (t.d. vessaþurrð og blóðmagnsskortur).

Flog

Gæta skal varúðar við notkun paliperidons hjá sjúklingum með sögu um flog eða annað ástand sem getur hugsanlega lækkað krampaþröskuld.

Hætta á teppu í meltingarvegi

Vegna þess að Paliperidon Krka taflan leysist ekki upp og lögun hennar breytist ekki svo neinu nemi í meltingarveginum, á almennt hvorki að nota Paliperidon Krka hjá sjúklingum sem fyrir eru með verulega þrengingu í meltingarvegi (af völdum sjúkdóms eða utanaðkomandi þátta) né hjá sjúklingum með kyngingartregðu eða þeim sem eiga verulega erfitt með að kyngja töflum.

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik um teppueinkenni hjá sjúklingum með þekktar þrengingar, í tengslum við inntöku forðalyfja í lyfjaformum sem ekki leysast upp. Vegna þess hvornig þetta forðalyf er hannað á einungis að nota paliperidon hjá sjúklingum sem geta gleypst töfluna í heilu lagi.

Stytttri flutningstími í meltingarvegi

Ástand sem leiðir til skemmri flutningstíma í meltingarvegi, t.d. sjúkdómar með langvarandi alvarlegum niðurgangi, getur dregið úr frásogi paliperidons.

Skert nýrnastarfsemi

Plasmabéttni paliperidons er meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því getur verið þörf á skammtaaðlögun hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með kreatínínúthreinsun minni en 10 ml/mín. Ekki á að nota paliperidon hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 10 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Gæta skal varúðar ef paliperidon er notað hjá slíkum sjúklingum.

Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Paliperidon hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Reynsla af notkun risperidons á einnig við um paliperidon.

Heildarhætta á dauðsföllum

Í safngreiningu á 17 klínískum samanburðarrannsóknum voru aldraðir sjúklingar með vitglöp, sem voru á meðferð með öðrum ódæmigerðum geðrofslyfjum (atypical antipsychotics), þ.m.t. risperidoni, aripiprazoli, olanzapini og quetiapini, í meiri hættu á dauðsfalli samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Tíðni dauðsfalla var 4% hjá þeim sem fengu risperidon en 3,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Aukaverkanir á heilaeðar

Í slembiröðuðum, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með vitglöp, hefur sést u.þ.b. þrefalt meiri hætta á aukaverkunum á heilaeðar með sumum ódæmigerðum geðrofslyfjum, þ.m.t. risperidoni, aripiprazoli og olanzapini. Orsök þessarar auknu hættu er ekki þekkt. Gæta skal varúðar við notkun paliperidons hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp sem eru með áhættuþætti slags.

Parkinsonsveiki og Lewy Body vitglöp

Læknar skulu vega áhættu á móti ávinningi þegar þeir ávísa paliperidoni handa sjúklingum með Parkinsonsveiki eða Lewy Body vitglöp, vegna þess að verið getur að báðir þessir hópar séu í meiri hættu á að fá illkynja sefunarheilkenni auk þess sem þeir eru næmari fyrir geðrofslyfjum. Þetta aukna næmi getur komið fram sem ringlun, skert meðvitund og erfiðleikar við að halda jafnvægi í uppréttri stöðu ásamt byltum, til viðbótar við utanstrýtueinkenni.

Sístaða reðurs

Tilkynnt hefur verið um að geðrofslyf (t.d. risperidon) sem blokka α -adrenvirkni geti valdið sístöðu reðurs. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um sístöðu reðurs með paliperidoni, sem er virkt umbrotsefni risperidons. Upplýsa skal sjúklinga um að leita tafarlaust til læknis ef sístaða reðurs hefur ekki hjaðnað innan 3-4 klst.

Stjórnun líkamshita

Geðrofslyf hafa verið tengd röskun á getu líkamans til að lækka líkamshita. Gæta skal varúðar þegar paliperidoni er ávísað hjá sjúklingum sem munu vera í aðstæðum sem geta stuðlað að hækkuðum líkamshita, t.d. mikilli líkamlegri áreynslu, dvöl í miklum hita, nota samhliða andkólínvirk lyf eða eru með vessaþurrð.

Segarek í bláæðum

Tilkynnt hefur verið um tilvik segareks í bláæðum í tengslum við geðrofslyf. Vegna þess að sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum, skal greina alla hugsanlega áhættuþætti segareks í bláæðum fyrir meðferð og meðan á meðferð með paliperidoni stendur og grípa til fyrirbyggjandi aðgerða.

Uppsöluhemjandi áhrif

Í forklínískum rannsóknum á paliperidoni sáust uppsöluhemjandi áhrif. Ef slík áhrif koma fram hjá mönnum geta þau dulið teikn og einkenni ofskömmtunar ákveðinna lyfja, auk þess sem þau geta dulið ástand eins og teppu í meltingarvegi, Reyes-heilkenni og heilaeðli.

Börn

Fylgjast skal vandlega með slævandi áhrifum paliperidons hjá þessum sjúklingahópi. Með því að breyta því hvenær dags paliperidon er gefið er hægt að minnka slævandi áhrif á sjúklinginn.

Vegna hugsanlegra áhrifa langvarandi blóðþrólaktínhækkunar á vöxt og kynþroska hjá unglingum á að íhuga reglubundið klínískt mat á starfsemi innkirtla, þ.m.t. mælingu á hæð, þyngd, mat á kynþroska og að fylgjast með tíðablæðingum og öðrum hugsanlegum þrólaktíntengdum áhrifum.

Meðan á meðferð með paliperidoni stendur á einnig að fylgjast reglulega með utanstrýtueinkennum og öðrum hreyfiröskunum.

Sjá sérstakar skammtaráðleggingar fyrir börn í kafla 4.2.

Heilkenni spennuleysis í lithimnu í tengslum við aðgerð (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

Heilkenni spennuleysis í lithimnu hefur komið fram við dreraðgerðir hjá sjúklingum á meðferð með lyfjum með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif, eins og paliperidon (sjá kafla 4.8).

IFIS getur aukið hættu á fylgikvillum í auga meðan á skurðaðgerð stendur og eftir að henni lýkur. Ef lyf með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif eru notuð, eða slík lyf hafa einhvern tíma verið notuð, á að láta augnskurðlækninn vita um það áður en aðgerðin fer fram. Hugsanlegur ávinningur af stöðvun alfa 1-blokkandi meðferðar áður en dreraðgerð fer fram hefur ekki verið staðfestur og hann þarf að meta gegn áhættu af stöðvun geðrofsmeðferðar.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverri töflu og er því nánast „natríumsnautt“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar paliperidoni er ávísað ásamt lyfjum sem þekkt er að geta valdið lengingu á QT-bili, t.d. lyfjum við hjartsláttartruflunum úr flokki IA (t.d. quinidin, disopyramid) og lyfjum við hjartsláttartruflunum úr flokki III (t.d. amiodaron, sotalol), sumum andhistamínlyfjum, sumum öðrum geðrofslyfjum og sumum malaríulyfjum (t.d. mefloquin).

Hugsanleg áhrif paliperidons á önnur lyf

Ekki er búist við að paliperidon hafi klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir við lyf sem umbrotin eru fyrir tilstilli cytochrom P-450 ísóensíma. *In vitro* rannsóknir benda til að paliperidon virki ekki CYP1A2 virkni.

Vegna þess að paliperidon hefur fyrst og fremst áhrif á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8), skal gæta varúðar við notkun paliperidons samhliða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, t.d. kvíðastillandi lyfjum, flestum geðrofslyfjum, svefnlyfjum, ópíóíðum o.s.frv., sem og samhliða áfengi.

Paliperidon getur unnið gegn áhrifum levodopa og annarra dópamínörva. Ef samhliðanotkun þessara lyfja er talin óhjákvæmileg, einkum þegar um er að ræða lokastig Parkinsonsveiki, skal nota minnsta virkan skammt hvers lyfs.

Vegna þess að paliperidon getur valdið réttstöðulágþrýstingi (sjá kafla 4.4) geta sést samlegðaráhrif þegar paliperidon er notað samhliða öðrum lyfjum sem geta haft þessi áhrif, t.d. öðrum geðrofslyfjum og þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Ráðlagt er að gæta varúðar ef paliperidon er notað samhliða öðrum lyfjum sem þekkt er að lækka krampaþröskuldinn (t.d. phenothiazin eða butyrophenon, clozapin, þríhringlaga þunglyndislyf eða SSRI-lyf, tramadol, mefloquin o.s.frv.).

Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkun paliperidons og lithiums, þó er ólíklegt að milliverkun vegna lyfjahvarfa komi fram.

Samhliðagjöf 12 mg af paliperidoni einu sinni á dag og divalproexnatríum forðataflna (500 mg til 2.000 mg einu sinni á dag) hafði engin áhrif á lyfjahvörf valproats við jafnvægi. Samhliðagjöf paliperidons og divalproexnatríum forðataflna jók útsetningu fyrir paliperidoni (sjá aftar).

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á paliperidon

In vitro rannsóknir benda til þess að CYP2D6 og CYP3A4 geti átt óverulegan þátt í umbrotum paliperidons en engar *in vitro* eða *in vivo* vísbendingar eru um að þessi ísóensím gegni mikilvægu hlutverki hvað varðar umbrot paliperidons. Samhliðanotkun paliperidons og paroxetins, sem er öflugur hemill CYP2D6, leiddi ekki í ljós nein marktæk áhrif á lyfjahvörf paliperidons. Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að paliperidon er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp).

Við samhliðagjöf paliperidons einu sinni á dag og 200 mg af carbamazepini tvisvar á dag varð u.þ.b. 37% lækkun á meðaltali C_{max} við stöðuga þéttni og minnkun á AUC fyrir paliperidon. Þessi lækkun/minnkun er að miklu leyti vegna 35% aukningar á úthreinsun paliperidons um nýru, sem er líklega afleiðing þess að carbamazepin virkjar P-gp í nýrum. Minni háttar minnkun á magni virks efnis, sem skilst óbreytt út í þvagi, bendir til að samhliðagjöf carbamazepins hafi lítil áhrif á CYP umbrot og aðgengi paliperidons. Meiri lækkun gæti orðið á plasmabéttni paliperidons með stærri skömmtum carbamazepins. Þegar meðferð með carbamazepini er hafin skal endurmeta skammt paliperidons og auka ef þörf krefur. Þegar meðferð með carbamazepini er aftur á móti hætt skal endurmeta skammt paliperidons og minnka ef þörf krefur. Full áhrif virkjans nást á 2-3 vikum og þegar meðferð hans er hætt tekur það svipaðan tíma fyrir áhrifin að dvína. Önnur lyf eða jurtir sem eru virkjar, t.d. rifampicin og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunni, St. Johns wort), geta haft svipuð áhrif á paliperidon.

Lyf sem hafa áhrif á flutningstíma í meltingarvegi geta haft áhrif á frásog paliperidons, t.d. metoclopramid.

Samhliðagjöf staks 12 mg skammts af paliperidoni ásamt divalproexnatríum forðatöflum (tvær 500 mg töflur einu sinni á dag) hækkaði C_{max} - og AUC-gildi paliperidons um u.þ.b. 50%. Íhuga skal að minnka skammt paliperidons þegar paliperidon er gefið samhliða valproati, að loknu klínísku mati.

Samhliðanotkun paliperidons og risperidons

Samhliðanotkun paliperidons og risperidons til inntöku er ekki ráðlögð, vegna þess að paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons og samhliðanotkun getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir paliperidoni.

Samhliðanotkun paliperidons og geðörvandi lyfja

Samhliðanotkun geðörvandi lyfja (t.d. methylphenidats) og paliperidons getur leitt til utanstrýtueinkenna ef annarri eða báðum meðferðum er breytt (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki eru fyrirliggjandi fullnægjandi upplýsingar um notkun paliperidons á meðgöngu. Paliperidon olli ekki fósturskemmdum í dýrarrannsóknum en önnur eiturvekun á æxlun hefur sést (sjá kafla 5.3).

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðrofslyfjum (m.a. paliperidoni) síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir, m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni, sem geta verið misalvarlegar og geta varað mismengi eftir fæðingu. Tilkynnt hefur verið um æsing, ofstælingu, minnkaða vöðvaspennu, skjálfta, svefnhöfuga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder).

Því skal fylgjast náið með nýburum. Ekki skal nota paliperidon á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef nauðsynlegt er að hætta notkun á meðgöngu skal ekki gera það snögglega.

Brjóstgjöf

Paliperidon skilst út í brjóstamjólki í það miklum mæli að líklegt er að það hafi áhrif á brjóstmylking ef konur, sem hafa barn á brjósti, nota ráðlagða skammta lyfsins. Ekki skal nota paliperidon samhliða brjóstgjöf.

Erjósemi

Í forklínískum rannsóknum sáust engin áhrif sem skiptu máli.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Paliperidon getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfi og sjón (sjá kafla 4.8). Því skal ráðleggja sjúklingum að aka hvorki né nota vélar fyrr en þeir þekkja hvaða áhrif paliperidon hefur á þá.

4.8 Aukaverkanir

Fullorðnir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum voru höfuðverkur, svefnleysi, slæving/svefnhöfgi, parkinsonsheilkenni, hvíldaróþol, hraðsláttur, skjálfti, truflun á vöðvaspennu, sýking í efri hluta öndunarvegjar, kvíði, sundl, þyngdaraukning, ógleði, æsingur, hægðatregða, uppköst, þreyta, þunglyndi, meltingartruflanir, niðurgangur, munnþurrkur, tannverkur, verkir frá stoðvef og stoðkerfi, háþrýstingur, þróttleysi, bakverkur, lenging á QT-bili á hjartalínuriti og hósti.

Aukaverkanir sem virtust vera skammtaháðar voru m.a. höfuðverkur, slæving/svefnhöfgi, parkinsonsheilkenni, hvíldaróþol, hraðsláttur, truflun á vöðvaspennu, sundl, skjálfti, sýking í efri hluta öndunarvegjar, meltingartruflanir og verkir frá stoðvef og stoðkerfi.

Í rannsóknum á geðhvarfaklofa var stærra hlutfall sjúklinga sem fann fyrir aukaverkunum í hópnum sem fékk paliperidon samhliða meðferð með þunglyndislyfi eða geðsveiflulyfi (mood stabiliser) en í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með paliperidoni.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi eru allar aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu paliperidons, flokkaðar eftir tíðni sem áætluð var út frá klínískum rannsóknum með paliperidoni hjá fullorðnum. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, skútabólga, þvagfærasýking, influensa	lungnabólga, sýking í öndunarvegi, blöðrubólga, sýking í eyra, eitlubólga	sýking í auga, naglsveppir, húðbeðsbólga, maurahúðbólga (acarodermatitis)	
Blóð og eitlar			fækkun hvítra blóðfruma, blóðflagnafæð, blóðleysi, minnkuð blóðkornaskil (haematocrit decreased)	kyrningahrap ^c , daufkyrningafæð, fjölgun rauðkyrninga	
Ónæmiskerfi				bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi	

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
Innkirtlar			blóðprólaktín-hækkun ^a	óviðeigandi seyting þvagstemmuvaka ^c , glúkósi í þvagi	
Efnaskipti og næring		þyngdaraukning, aukin matarlyst, þyngdartap, minnkuð matarlyst	sykursýki ^d , blóðsykurs-hækkun, aukið mittismál, lystarleysi, aukning á þríglýseríðum í blóði	vatnseitrun, ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^c , blóðsykurs-lækkun, ofþorsti, aukning á kólesteróli í blóði	of mikið insúlín í blóði
Geðræn vandamál	svefnleysi ^c	oflæti, æsingur, þunglyndi, kvíði	svefntruflanir, ringlun, minnkuð kynhvöt, fullnægingarleysi, taugaóstyrkur, martröð	geðstjarfi, svefnganga, tilfinningadoði ^c	
Taugakerfi	Parkinsons-heilkenni ^b , hvíldaróþol ^b , slæving/svefnhöfgi, höfuðverkur	truflun á vöðvaspennu ^b , sundl, hreyfitruflun ^b , skjálfti ^b	síðkomin hreyfitruflun, krampi ^c , yfirlið, skynhreyfi- ofvirkni, stöðubundið sundl, truflun á athygli, tormæli, bragðskynstruflun, minnkað snertiskyn, náladofi	illkynja sefunarheilkenni, blóðþurrð í heila, engin svörun við áreiti ^c , meðvitundarleysi, minnkuð meðvitund ^c , sykursýkisdá ^c , jafnvægistruflun, óeðlileg samhæfing, höfuðgjökt (head titubation) ^c	
Augu		þokusýn	ljósfælni, tárubólga, augnþurrkur	gláka, truflun á augnhreyfingum ^c , augu ranghvolfast ^c , aukin táraseyting, blóðsókn í auga	
Eyru og vöfundarhús			svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur		
Hjarta		gáttasleglarof, leiðnitruflun, lenging á QT-bili á hjartalínuriti, hægsláttur, hraðsláttur	skútasláttarglöp, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttarónot	gáttatif, heilkenni stöðubundins hraðsláttar (postural orthostatic tachycardia syndrome) ^c	

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
Æðar		rétstöðu- lágþrýstingur, háþrýstingur	lágþrýstingur	lungnasegarek, segamyndun í bláæðum, blóðþurrð, andlitsroði	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		verkur í koki og barka, hósti, nefstífla	mæði, hvæsandi öndun, blóðnasir	kæfisvefn, oföndun, lungnabólga vegna ásvelgingar, teppa í öndunarvegi, raddtruflun	lungna- bjúgur
Meltingarfæri		kviðverkur, ópægindi í kvið, uppköst, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflun, munnþurrkur, tannverkur	bólgin tunga, maga- og garnabólga, kyngingar- tregða, vindgangur	brísbólga ^c , teppa í görnum, garnastífla, hægðaleki, hægðakökkur í endaþarmi (faecaloma) ^c , varabólga	
Lifur og gall		aukning á transamínösum	aukning á gammaglútamýl- transferasa, aukning á lifrarensímum	gula	
Húð og undirhúð		kláði, útbrot	ofsakláði, hárlos, exem, þrymlabólur	ofnæmisbjúgur, lyfjaútbrot ^c , siggmein, þurr húð, hörundsroði, litabreyting í húð, flösuexem (seborrhoeic dermatitis), flasa	
Stoðkerfi og bandvefur		verkir frá stoðvef og stoðkerfi, bakverkur, liðverkir	hækkun á kreatínkínasa í blóði, vöðvakrampar, stífleiki í liðum, liðbólga, vöðvamáttleysi, verkur í hálsi	rákvöðvalýsa ^c , óeðlileg líkamsstaða ^c	
Nýru og þvaghæri			þvagleki, óeðlilega tíð þvaglát, þvagteppa, þvagtregða		

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
Meðganga, sængurlega og burðarmál					lyfjafráhrvarfsheilkenni hjá nýburum (sjá kafla 4.6) ^c
Æxlunarfæri og brjóst		tíðateppa	ristruflanir, sáðlátstruflun, tíðatruflanir ^e , mjólkurflæði, röskun á kynlífi, verkur í brjósti, óþægindi í brjósti		sístaða reðurs ^c , seinkaðar tíðablæðingar ^c , brjóstastækkun hjá körlum, blóðsókni til brjósta (breast engorgement), brjóstastækkun ^c , útferð frá brjóstum, útferð frá leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		sótthiti, þróttleysi, þreyta	andlitsbjúgur, bjúgur ^e , kuldahrollur, hækkaður líkamshiti, óeðlilegt göngulag, þorsti, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, lasleiki		lágur líkamshiti ^c , lækkaður líkamshiti ^c , lyfjafráhrvarfsheilkenni ^c , herslismyndun ^c
Áverkar og eitranir			byltur		

^a Sjá upplýsingar um „blóðprólaktínhækkun“ hér aftar.

^b Sjá upplýsingar um „utanstrýtueinkenni“ hér aftar.

^c Sást ekki í klínískum rannsóknum með paliperidoni en sást eftir markaðssetningu paliperidons.

^d Í klínískri lykiloransókn með samburði við lyfleysu var tilkynnt um sykursýki hjá 0,05% þátttakenda á meðferð með paliperidoni samanborið við 0% hjá lyfleysuhópnum. Heildartíðni tilvika í öllum klínískum rannsóknum var 0,14% hjá öllum þátttakendum sem fengu meðferð með paliperidoni.

^e **Svefnleysi felur í sér:** erfiðleika við að festa svefn, erfiðleika við að festa aftur svefn (middle insomnia); **Krampar fela í sér:** krampaflog; **Bjúgur felur í sér:** útbreiddan bjúg, bjúg á útlimum, potbjúg (pitting oedema); **Tíðatruflanir fela í sér:** óreglulegar tíðablæðingar, fátíðir.

Aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun risperidon lyfjaforma

Paliperidon er virka umbrotsefni risperidons og því eiga aukaverkanir þessara efnasambanda (þ.m.t. bæði lyfjaform til inntöku og inndælingar) við um bæði efnasamböndin. Auk framangreindra aukaverkana hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir í tengslum við notkun lyfja sem innihalda risperidon og búast má við að þær komi fram við notkun paliperidons.

Geðræn vandamál: svefntengd átröskun

Taugakerfi: sjúkdómur í heilæðum

Augu: heilkenni spennuleysis í lithimnu (í aðgerð) (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: hrygluhljóð

Húð og undirhúð: Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos

Lýsing á völdum aukaverkunum

Utanstrýtueinkenni (EPS)

Í klínískum rannsóknum á geðklofa sást enginn munur á milli lyfleysu og 3 mg og 6 mg skammta af paliperidoni. Skammtaháð utanstrýtueinkenni komu fram í tengslum við tvo stærri skammta paliperidons (9 og 12 mg). Í rannsóknum á geðhvarfaklofa var tíðni utanstrýtueinkenna hærrí samanborið við lyfleysu í öllum skammtahópum, án þess að hægt væri að sýna fram á skýr tengsl við skammtastærð.

Utanstrýtueinkenni ná yfir sameinaða greiningu á eftirtöldu: parkinson heilkenni (þ.m.t. mjög mikil munnvatnsframleiðsla, stífleiki í stoðkerfi, parkinson-heilkenni, slef, vélrænn stírðleiki í hreyfingum (cogwheel rigidity), hægur hreyfingar, vanhreyfni, stífar andlits hreyfingar, vöðvaspenna, hreyfitregða, hnakkastífleiki, vöðvastírðleiki, parkinson

+göngulag, óeðlilegt „glabellar“ viðbragð, parkinson-hvíldarskjálfti), hvíldaróþol (þ.m.t. hvíldaróþol, eirðarleysi, ofhreyfni og fótaóeirð), hreyfitruflun (hreyfitruflun, vöðvakippir, fettur og brettur (choreoathetosis), hægfettur (athetosis) og vöðvarkrakampi), vöðvaspennutruflun (þ.m.t. vöðvaspennutruflun, ofstæling, hálsveigur (torticollis), ósjálfráður samdráttur vöðva, vöðvakreppa, hvarmakrampi, augnknattahreyfingar (oculogyration), lömun í tungu, krampi í andliti, raddbandakrampi, vöðvaspenna (myotonia), fettikrampi (opisthotonus), krampi í munnkoki, hliðarsveigja á hrygg (pleurothotonus), krampi í tungu og kjálkastjarfi) og skjálfta. Hafa skal í huga að talin eru með víðtækari einkenni sem eru ekki endilega af utanstrýtutoga.

Þyngdaraukning

Í klínískum rannsóknum á geðklofa voru hlutföll þeirra sem þyngdust um $\geq 7\%$ líkamsþyngd borin saman og í ljós kom svipuð tíðni þyngdaraukningar fyrir 3 mg og 6 mg af paliperidoni samanborið við lyfleysu og aukin tíðni þyngdaraukningar fyrir 9 mg og 12 mg af paliperidoni samanborið við lyfleysu.

Í klínískum rannsóknum á geðhvarfaklofa var hærra hlutfall sjúklinga sem þyngdist um $\geq 7\%$ líkamsþyngdar í hópnum sem fékk paliperidon (5%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (1%).

Í rannsókninni, þar sem kannaðir voru tveir skammtahópar (sjá kafla 5.1), var hlutfall þyngdaraukningar sem nam $\geq 7\%$ líkamsþyngdar 3% hjá hópnum sem fékk minni skammt (3-6 mg), 7% hjá hópnum sem fékk stærri skammt (9-12 mg) og 1% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Blóðprólaktínhækkun

Í klínískum rannsóknum á geðklofa sást aukning á prolaktíni í sermi hjá 67% einstaklinga sem fengu paliperidon. Tilkynt var um aukaverkanir sem gætu bent til hækkunar á prolaktíngildum (t.d. tíðateppa, mjólkurflæði, truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum) hjá alls 2% einstaklinga. Hámarks meðaltalsaukning á þéttni prolaktíns í sermi sást yfirleitt á 15. degi meðferðar en hélst fyrir ofan upphafsgildi við lok rannsóknarinnar.

Áhrif tengd lyfjaflokki

Lenging á QT-bili, takttruflanir frá sleglum (sleglatif, sleglahraðsláttur), skyndidauði af óþekktri orsök, hjartastopp og *Torsades de pointes* getur komið fyrir í tengslum við geðrofslyf. Tilkynt hefur verið um tilvik bláæðasegareks, m.a. tilvik lungnablóðreks og tilvik segamyndunar í djúpæðum, í tengslum við geðrofslyf (tíðni ekki þekkt).

Paliperidon er virka umbrotsefni risperidons. Upplýsingar um öryggi risperidons geta verið viðeigandi.

Aldraðir

Í rannsókn, sem gerð var hjá öldruðum sjúklingum með geðklofa, var öryggi við notkun lyfsins svipað og hjá þeim sem ekki voru aldraðir. Paliperidon hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Í klínískum rannsóknum á sumum öðrum óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur verið tilkynt um aukna hættu á dauðsföllum og heilablóðfalli (sjá kafla 4.4).

Börn

Samantekt á öryggisupplýsingum

Í einni skammtímarannsókn og tveimur langtímarannsóknum með paliperidon forðatöflum, sem var gerð hjá unglingum 12 ára og eldri með geðklofa, voru öryggisupplýsingar í heildina svipaðar og þær sem sást hjá fullorðnum. Hjá heildarþýði unglunga með geðklofa (12 ára og eldri, N = 545) sem útsettir voru fyrir paliperidoni var tíðni og tegund aukaverkana svipuð og hjá fullorðnum nema að oftast var tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir hjá unglingum sem fengu paliperidon en hjá fullorðnum sem fengu paliperidon (og oftast en fyrir lyfleysu): mjög algengar ($\geq 1/10$) hjá unglingum: slæving/svefnhöfgi, parkinsonsheilkenni, þyngdaraukning, sýking í efri hluta öndunarveg, óeirð og skjálfti; algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hjá unglingum: kvíðverkur, mjólkurflæði, brjóstastækkun hjá drengjum, þrymlabólur, tormæli, maga- og þarmabólga, blóðnasir, sýking í eyra, aukning á þríglýseríðum í blóði og svimi.

Utanstrýtueinkenni (EPS)

Í skammtímarannsókninni í samanburði við lyfleysu og föstum skömmtum hjá unglingum, var tíðni utanstrýtueinkenna hærrí en hjá lyfleysuhópnum fyrir alla skammta af paliperidoni og tíðni utanstrýtueinkenna var aukin við stærri skammta. Samkvæmt öllum rannsóknum hjá unglingum voru utanstrýtueinkenni algengari hjá unglingum en hjá fullorðnum fyrir hvern einstakan skammt paliperidons.

Þyngdaraukning

Í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu og föstum skömmtum hjá unglingum, jókst líkamsþyngd um $\geq 7\%$ hjá sjúklingum sem fengu paliperidon (6-19%, háð skammti) samanborið við hjá lyfleysuhópnum (2%). Ekki voru greinileg skammtaháð tengsl. Í 2 ára langtímarannsókninni var tilkynnt um væga þyngdaraukningu (4,9 kg) hjá sjúklingum sem fengu paliperidon, bæði í tvíblinda og opna hluta rannsóknarinnar.

Hjá unglingum skal meta þyngdaraukningu út frá því sem búast má við vegna eðlilegs vaxtar.

Prólaktín

Í allt að 2 ára opinni meðferðarrannsókn á paliperidoni hjá unglingum með geðklofa var tíðni hækkunar prólaktíngilda í sermi 48% hjá kvenkyns og 60% hjá karlkyns unglingum. Tilkynnt var um aukaverkanir sem gætu bent til hækkunar á prólaktíngildum (t.d. tíðateppa, mjólkurflæði, truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum) hjá alls 9,3% einstaklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunnar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Almennt má búast við að teikn og einkenni séu þau sömu og koma fram vegna óhóflegra lyfhrifa paliperidons, þ.e. syfja og slæving, hraðsláttur og lágþrýstingur, lenging á QT-bili og utanstrýtueinkenni. Tilkynnt hefur verið um *Torsades de pointes* og sleglatif í tengslum við ofskömmun. Við bráða ofskömmun skal íhuga möguleikann á að um mörg lyf geti verið að ræða.

Við mat á meðferðarþörf og bata skal hafa í huga að lyfið losnar úr lyfjaforminu á löngum tíma. Ekkert sértækt mótefni er til við paliperidoni. Beita skal almennum stuðningsúræðum. Tryggja skal opinn öndunarveg og viðhalda honum og tryggja skal nægilegt súrefni og öndun. Tafarlaust skal hefja eftirlit með hjarta og æðakerfi, þ.m.t. samfellda vöktun með hjartalínuriti vegna hugsanlegra taktruflana. Blóðþrýstingslækkun og blóðrásarbilun skal meðhöndla með viðeigandi hætti, t.d. með gjöf vökva í æð og/eða með adrenvirkum lyfjum. Íhuga skal gjöf lyfjakola ásamt hægðalosandi lyfjum. Ef veruleg utanstrýtueinkenni koma fram skal gefa andkólinvirk lyf. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingnum áfram þar til hann hefur náð fullum bata.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf,
ATC-flokkur: N05A X13

Paliperidon Krka inniheldur óljósvirka blöndu af (+)- og (-)-paliperidoni.

Verkunarháttur

Paliperidon er sértækur hemill á verkun mónóamína og verkunarháttur þess er frábrugðinn verkunarhætti hefðbundinna sefandi lyfja. Paliperidon binst sterklega við serótónínvirka 5-HT₂-viðtaka og dópamínvirka D₂-viðtaka. Paliperidon blokkar einnig alfa₁-adrenvirka viðtaka og blokkar í minna mæli H₁-histamínvirka viðtaka og alfa₂-adrenvirka viðtaka. Lyfhrif (+) og (-) handhverfa paliperidons eru efnislega og magnlega svipuð.

Paliperidon bindst ekki kólínvirkum viðtökum. Enda þótt paliperidon sé öflugur D₂-blokki, sem talið er að slái á jákvæð einkenni geðklofa, veldur það minni dástjarfa og dregur í minna mæli úr hreyfigetu en hefðbundin geðrofslyf. Vera má að yfirgnæfandi blokkun á verkun serótóníns í miðtaugakerfi dragi úr tilhneigingu paliperidons til að valda utanstrýtu aukaverkunum.

Verkun

Geðklofi

Sýnt var fram á verkun paliperidons til meðferðar við geðklofa í þremur fjölsetra, tvíblindum, 6 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum sem uppfylltu DSM-IV skilmerki geðklofa. Skammtar paliperidons, sem voru mismunandi í rannsóknunum þremur, voru á bilinu 3 til 15 mg einu sinni á dag. Fyrsti endapunktur verkunar var skilgreindur sem minnkað heildarskor á PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) mælikvarðanum á jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa, eins og fram kemur í töflunni hér á eftir. PANSS er gildaður, margliða listi sem samanstendur af fimm þáttum, til að meta jákvæð einkenni, neikvæð einkenni, óskipulega hugsun, óstjórnlega fjandsemi/æsing og kvíða/þunglyndi. Allir rannsóknaskammtar paliperidons voru aðgreindir frá lyfleysu á degi 4 (p<0,05). Aðrir fyrirfram skilgreindir (secondary) endapunktur voru PSP-mælikvarðinn (Personal and Social Performance) og CGI-S-mælikvarðinn (Clinical Global Impression-Severity). Í öllum þremur rannsóknum hafði paliperidon yfirburði gagnvart lyfleysu hvað varðar PSP og CGI-S. Verkun var einnig metin með því að reikna út meðferðarsvörum (skilgreind sem ≥30% lækun á heildarskori á PANSS) sem aukaendapunkt.

Rannsóknir á geðklofa: Heildarskor á PANSS mælikvarðanum fyrir geðklofa – breyting frá upphafsgildi að LOCF endapunkti í R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305 rannsóknunum: Greining skv. ákvörðun um meðferð (Intent-to-Treat Analysis Set)					
	Lyfleysa	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)			<0,001	<0,001	<0,001
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)

R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)	(N=111)
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)	94,1 (11,42)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)	-17,5 (19,83)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)			0,006	<0,001
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)			-7,0 (2,36)	-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)		<0,001		<0,001
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)

Athugið: Neikvæð breyting á skori gefur til kynna ávinning. Í öllum 3 rannsóknum var notað virkt lyf (10 mg skammtur af olanzapini) til samanburðar. LOCF = „Last observation carried forward“. Notuð var útgáfa 1-7 af PANSS. Í rannsókn R076477-SCH-305 var einnig notaður 15 mg skammtur en niðurstöðurnar eru ekki tilgreindar þar sem þessi skammtur er stærri en ráðlagður 12 mg hámarksskammtur.

Rannsóknir á geðklofa: Hlutfall þátttakenda sem höfðu svarað meðferð við LOCF endapunktinn. Rannsóknir R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, and R076477-SCH-305: Greining skv. ákvörðun um meðferð					
	Lyfleysa	Paliperidon 3 mg	Paliperidon 6 mg	Paliperidon 9 mg	Paliperidon 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Svöruðu meðferð, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Svöruðu ekki meðferð, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P gildi (samanborið við lyfleysu)	--		<0,001	0,001	<0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Svöruðu meðferð, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Svöruðu ekki meðferð, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P gildi (samanborið við lyfleysu)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Svöruðu meðferð, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Svöruðu ekki meðferð, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,001		<0,001	

Í langtímarannsókn, sem hönnuð var til að leggja mat á hvort verkun héldist til lengri tíma, var paliperidon marktækt virkara en lyfleysa þegar kom að því viðhalda stjórn á einkennum og seinka versnun geðklofa. Eftir að hafa fengið meðferð í 6 vikur við bráðalotu og verið í jafnvægi í 8 vikur til viðbótar með paliperidoni (skammtar á bilinu 3 til 15 mg einu sinni á dag) var sjúklingum slembiraðað með tvíblindum hætti til að fá annaðhvort áframhaldandi meðferð með paliperidoni eða lyfleysu þar til einkenni geðklofa fóru versnandi.

Rannsókninni var hætt fyrir en til stóð vegna verkunar lyfsins, því í ljós kom að marktækt lengri tími leið þar til sjúkdómurinn kom fram að nýju hjá þeim sem fengu paliperidon samanborið við hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p=0,0053$).

Geðhvarfaklofi

Verkun paliperidons sem bráðameðferð á geðrofs- eða oflætiseinkennum geðhvarfaklofa var staðfest í tveimur 6 vikna rannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki voru aldraðir. Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni 1) uppfylltu DSM-IV-skilmerki fyrir geðhvarfaklofa, sem staðfest var með formlegu klínísku viðtali fyrir DSM-IV-raskanir, 2) höfðu fengið a.m.k. 60 heildarstig á PANSS og 3) höfðu sýnt áberandi geðeinkenni sem staðfest voru með a.m.k. 16 stigum á YMRS mælikvarðanum (Young Mania Rating Scale) og/eða 21 stigi á Hamilton mælikvarðanum á þunglyndi (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D 21). Í þýðinu voru sjúklingar með geðhvarfaklofa af geðhvarfa- (bipolar) og þunglyndisgerð. Í annarri rannsókninni var verkun metin hjá 211 sjúklingum sem fengu breytilega skammta af paliperidoni (3-12 mg einu sinni á dag). Í hinn rannsókninni var verkun metin hjá 203 sjúklingum sem fengu aðra af tveimur skammtastærðum af paliperidoni: 6 mg með möguleika á að minnka skammt í 3 mg ($n = 105$) eða 12 mg með möguleika á að minnka skammt í 9 mg ($n = 98$) einu sinni á dag. Í báðum rannsóknum voru sjúklingar sem fengu paliperidon ýmist sem einlyfjameðferð eða til viðbótar við geðsveiflulyf og/eða þunglyndislyf. Skammtur var gefinn að morgni án tillits til máltíða. Verkun var metin með PANSS.

Hópurinn sem fékk paliperidon í rannsókninni með breytilegum skammtastærðum (skammtar á bilinu 3 til 12 mg/dag, meðalskammtur 8,6 mg/dag) og hópurinn sem fékk stærri skammt af paliperidoni í rannsókninni með tveimur skammtastærðum (12 mg/dag með möguleika á að minnka skammt í 9 mg/dag) höfðu báðir yfirburði á PANSS eftir 6 vikur samanborið við lyfleysu. Hjá hópnum sem fékk minni skammt í rannsókninni með tveimur skammtastærðum (6 mg/dag með möguleika á að minnka skammt í 3 mg/dag.) var ekki verulegur munur á verkun paliperidons og lyfleysu mælt með PANSS. Aðeins fáeinir sjúklingar fengu 3 mg skammt í báðum rannsóknum og ekki var hægt að staðfesta verkun þessa skammts. Tölfræðilega marktæk bæting sást hvað varðar oflætiseinkenni mælt með YMRS (viðbótarkvarða fyrir verkun) hjá sjúklingum í rannsókninni með breytilegu skammtastærðunum og sjúklingum sem fengu stærri skammtinn af paliperidoni í seinni rannsókninni.

Þegar niðurstöður beggja rannsókna eru teknar saman (sameinuð rannsóknargögn), dró paliperidon úr geðrofs- og oflætiseinkennum geðhvarfaklofa við endapunkt samanborið við lyfleysu, þegar lyfið var gefið sem einlyfjameðferð eða ásamt geðsveiflulyfjum og/eða þunglyndislyfjum. Samt sem áður voru heildaráhrifin, mælt með PANSS og YMRS, sem sáust við einlyfjameðferð, meiri en þau sem sáust við samhliðanotkun með þunglyndislyfjum og/eða lyfjum við geðsveiflum. Í greiningu á heildarþýðinu reyndist paliperidon þar að auki ekki áhrifaríkt m.t.t. geðrofseinkenna hjá sjúklingum sem fengu geðsveiflulyf og þunglyndislyf samhliða, en þetta þýði var lítið (30 svarendur í hópnum sem fékk paliperidon og 20 svarendur í hópnum sem fékk lyfleysu). Til viðbótar voru áhrif á geðrofseinkenni mæld með PANSS greinilega minna áberandi og voru ekki tölfræðilega marktæk hjá sjúklingum sem fengu samtímis geðsveiflulyf og/eða þunglyndislyf í rannsókn SCA-3001 á ITT-þýðinu. Áhrif paliperidons á þunglyndiseinkenni voru ekki staðfest í þessum rannsóknum en hafa verið staðfest í langtímarannsókn með paliperidon stungulyfi með forðaverkun (lýst nánar aftar í þessum kafla).

Athugun á undirhópum þýðis leiddi ekki í ljós mismunandi svörum eftir kyni, aldri eða landsvæði. Ekki voru nægilegar upplýsingar til að greina áhrif eftir kynþætti. Verkun var einnig metin með því að reikna úr meðferðarsvörum (skilgreind sem $\geq 30\%$ lækkun á heildarskori á PANSS og ≤ 2 lækkun á CGI-C-skori) sem aukaendapunkt.

Rannsóknir á geðhvarfaklofa: Aðal verkunarbreyta, Heildarskor á PANSS mælikvarðanum – breyting frá upphafsgildi að LOCF endapunkti í R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002 rannsóknunum: Greining skv. ákvörðun um meðferð				
	Lyfleysa	Paliperidon minni skammtur (3-6 mg)	Paliperidon stærri skammtur (9-12 mg)	Paliperidon breytilegur skammtur (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-gildi (samanborið við lyfleysu)		0,187	0,003	
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)				<0,001
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)				-13,5 (2,63)

Athugið: Neikvæð breyting á skori gefur til kynna ávinning. LOCF = „Last observation carried forward“.

Rannsóknir á geðhvarfaklofa: Aðrar verkunarbreytur, hlutfall þátttakenda sem höfðu svarað meðferð við LOCF endapunktinn: Rannsóknir R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002: Greining skv. ákvörðun um meðferð				
	Lyfleysa	Paliperidon minni skammtur (3-6 mg)	Paliperidon stærri skammtur (9-12 mg)	Paliperidon breytilegur skammtur (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Svöruðu meðferð, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Svöruðu ekki meðferð, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Svöruðu meðferð, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Svöruðu ekki meðferð, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P gildi (samanborið við lyfleysu)	--			0,046

Svörun skilgreind sem $\geq 30\%$ minnkun á PANSS heildarskori frá upphafsgildi og ≤ 2 minnkun á CGI-C skori

Í langtímarannsókn sem hönnuð var til að leggja mat á hvernig verkun hélldist til lengri tíma, var paliperidon stungulyf með forðaverkun marktækt virkara en lyfleysa til að viðhalda stjórn á einkennum og seinka versnun geðrofs, oflætis og þunglyndis vegna geðhvarfaklofa. Eftir að hafa fengið árangursríka meðferð við bráðalotu geðrofs eða geðsveiflna í 13 vikur og verið í jafnvægi í 12 vikur til viðbótar með paliperidon stungulyfi með forðaverkun (skammtar á bilinu 50 til 150 mg) var sjúklingum slembiraðað með tvíblindum hætti í 15 mánaða lotu af rannsókninni þar sem átti að fyrirbyggja versnun, þannig að þeir fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með paliperidon stungulyfi með forðaverkun eða lyfleysu þar til einkenni geðhvarfaklofa fóru versnandi. Rannsóknin sýndi að marktækt lengri tími leið þar til sjúkdómurinn kom fram að nýju hjá sjúklingum sem fengu paliperidon stungulyf með forðaverkun samanborið við hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á paliperidoni hjá öllum undirhópum barna við meðferð geðhvarfaklofa. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun meðferðar með paliperidoni við geðklofa hjá unglingum á aldrinum 12-14 ára.

Verkun paliperidons hjá unglingum með geðklofa (paliperidon N = 149, lyfleysa N = 51) var rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri, 6 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem meðferðarhópar fengu fastan skammt byggðan á líkamsþyngd, á bilinu 1,5 mg/dag til 12 mg/dag. Þátttakendur voru á aldrinum 12 til 17 ára og uppfylltu skilyrði DSM-IV fyrir geðklofa. Verkun var metin út frá PANSS. Rannsóknin sýndi fram á verkun paliperidons hjá unglingum með geðklofa sem voru í hópnum sem fékk miðlungs stóran skammt. Viðbótargreining eftir skammti sýndi fram á verkun 3 mg, 6 mg og 12 mg skammta sem gefnir voru einu sinni á dag.

Rannsókn á geðklofa hjá unglingum: R076477-PSZ-3001: 6 vikna rannsókn með föstum skammti og samanburði við lyfleysu. Greining skv. ákvörðun um meðferð. Breyting frá upphafspunkti að LOCF endapunkti.				
	Lyfleysa N=51	Paliperidon Lítill skammtur 1,5 mg N=54	Paliperidon Miðlungs stór skammtur 3 eða 6 mg* N=48	Paliperidon Stór skammtur 6 eða 12 mg** N=47
Breyting á PANSS skori				
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)		0,508	0,006	0,086
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Greining á svörun				
Svöruðu meðferð, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Svöruðu ekki meðferð, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P gildi (samanborið við lyfleysu)		0,479	0,001	0,043

Svörun skilgreind sem $\geq 20\%$ minnkun á PANSS heildarskori frá upphafsgildi.

Athugið: Neikvæð breyting á skori gefur til kynna ávinning. LOCF = „Last observation carried forward“.

* Hópurinn sem fékk miðlungs stóran skammt: 3 mg fyrir þátttakendur <51 kg, 6 mg fyrir þátttakendur ≥ 51 kg

** Hópurinn sem fékk stóran skammt: 6 mg fyrir þátttakendur <51 kg, 12 mg fyrir þátttakendur ≥ 51 kg

Verkun paliperidons á sveigjanlegu skammtabili frá 3 mg/dag til 9 mg/dag hjá unglingum (12 ára og eldri) með geðklofa (paliperidon N = 112, aripiprazol N = 114) var einnig metin í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með virkum samanburði sem samanstóð af 8 vikna tvíblindum bráðafasa og 18 vikna tvíblindum viðhaldsfasa. Breytingar á heildarskori á PANSS frá upphafi rannsóknar voru tölulega svipaðar eftir viku 8 og viku 26 á milli paliperidon og aripiprazol meðferðarhópanna. Til viðbótar var hlutfallslegur munur þeirra sjúklinga sem sýndi $\geq 20\%$ bata skv. heildarskori á PANSS tölulega svipaður eftir viku 26 hjá báðum meðferðarhópunum.

Rannsókn á geðklofa hjá unglingum: R076477-PSZ-3003: 26 vikna rannsókn með breytilegum skömmtum og virkum samanburði. Greining skv. ákvörðun um meðferð. Breyting frá upphafspunkti að LOCF endapunkti.		
	Paliperidon 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Breyting á PANSS skori 8 vikna, bráða endapunktur		
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	0,935	
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	0,1 (1,83)	
Breyting á PANSS skori 26 vikna endapunktur		
Meðaltalsgildi við upphaf rannsóknar (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	0,877	
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	-0,3 (2,20)	
Greining á svörun 26 vikna endapunktur		
Svöruðu meðferð, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Svöruðu ekki meðferð, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P gildi (samanborið við lyfleysu)	0,444	

Svörun skilgreind sem $\geq 20\%$ minnkun á PANSS heildarskori frá upphafsgildi.

Athugið: Neikvæð breyting á skori gefur til kynna ávinning. LOCF = „Last observation carried forward“.

5.2 Lyfjahlörf

Eftir inntöku eru lyfjahlörf paliperidons skammtaháð innan ráðlagðs skammtabils (3 til 12 mg).

Frásög

Eftir stakan skammt losnar paliperidon með stigvaxandi hraða, sem gerir það að verkum að plasmabéttni paliperidons eykst stöðugt þar til hámarksþéttni í plasma (C_{max}) næst u.þ.b. 24 klst. eftir inntöku.

Þegar paliperidon er gefið einu sinni á dag nær þéttni paliperidons jafnvægi innan 4-5 daga hjá flestum sjúklingum.

Paliperidon er virka umbrotsefni risperidons. Það hvernig virka innihaldsefnið losnar úr paliperidon forðatöflum hefur í för með sér að sveifla á milli minnstu og mestu þéttni verður óveruleg, samanborið við risperidon í lyfjaformum án forðaverkunar (sveiflustuðull 38% samanborið við 125%).

Nýting (absolute bioavailability) paliperidons eftir inntöku er 28% (90% öryggismörk eru 23%-33%).

Gjöf paliperidon forðataflna ásamt venjulegri fituríkri/hitaeiningaríkri máltíð eykur C_{max} og AUC paliperidons um allt að 50-60% samanborið við gjöf á fastandi maga.

Dreifing

Paliperidon dreifist hratt. Dreifingarrúmmálið er 487 l. Próteinbinding paliperidons er 74%. Það binst einkum við α_1 -sýru-glýkóprótein og albúmín.

Umbrot og brotthvarf

Einni viku eftir gjöf staks 1 mg skammts af ^{14}C -paliperidoni til inntöku í lyfjaformi án forðaverkunar höfðu 59% skammtsins skilist út á óbreyttu formi í þvagi, sem bendir til þess að paliperidon sé ekki mikið umbrotið í lifur. U.þ.b. 80% af gefinni geislavirkni endurheimtist í þvagi og 11% í hægðum. Fjórar umbrotsleiðir hafa verið staðfestar *in vivo* en engin þeirra átti við um meira en 6,5% af skammtinum: alkýlsvipting, hýdroxýtenging, vetnissvipting og benzisoxazol-klofnun. Þó að *in vitro* rannsóknir hafi bent til þess að CYP2D6 og CYP3A4 eigi þátt í umbrotum paliperidons eru engar vísbendingar *in vivo* um að þessi ísóensím komi með marktækum hætti að umbrotum paliperidons. Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti ekki til þess að neinn greinanlegur munur væri á úthreinsun eftir gjöf paliperidons á milli einstaklinga sem eru hraðir umbrjótar (extensive metabolisers) og þeirra sem eru slakir umbrjótar (poor metabolisers) CYP2D6 hvarfefna. *In vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum sýndu að paliperidon hamlar ekki í verulegum mæli umbrotum lyfja sem umbrotin eru fyrir tilstilli cytochrom P450 ísóensíma, þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. Lokahelmingunartími brotthvarfs paliperidons er u.þ.b. 23 klst.

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að paliperidon er P-gp hvarfefni og veikir hemill á P-gp við mikla þéttni. Engar *in vivo* upplýsingar eru fyrirbyggjandi og klínískt mikilvægi er ekki þekkt.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Paliperidon er ekki mikið umbrotið í lifur. Í rannsókn hjá sjúklingum með í miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) var plasmáþéttni óbundins paliperidons sambærileg við hjá heilbrigðum einstaklingum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf paliperidons minnkaði með minnkandi nýrnastarfsemi. Heildarúthreinsun paliperidons var minnkuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, um sem nam 32% við vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun = 50 til <80 ml/mín.), 64% við miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun = 30 til <50 ml/mín.) og 71% við verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Meðaltalsgildi lokahelmingunartíma brotthvarfs paliperidons var 24 klst. hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 40 klst. hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi og 51 klst. hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, samanborið við 23 klst. hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 80 ml/mín.).

Aldraðir

Upplýsingar úr lyfjahvarfarannsókn hjá öldruðum (≥ 65 ára, $n = 26$) bentu til þess að eftir gjöf paliperidons væri úthreinsun við jafnvægi 20% hægari en hjá fullorðnum (18-45 ára, $n = 28$). Hins vegar hafði aldur engin greinanleg áhrif í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum, þar sem um var að ræða sjúklinga með geðklofa, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir aldurstengdri minnkun á kreatínínúthreinsun.

Unglingar

Altæk útsetning paliperidons hjá unglíngum (15 ára og eldri) var sambærileg og hjá fullorðnum. Hjá unglíngum sem voru <51 kg að þyngd var útsetning 23% meiri en hjá unglíngum sem voru ≥51 kg að þyngd. Aldur einn og sér hafði ekki áhrif á útsetningu paliperidons.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi engar vísbendingar um kynþáttarbundinn mun á lyfjahvörfum eftir gjöf paliperidons.

Kyn

Úthreinsun paliperidons eftir gjöf er um það bil 19% hægari hjá konum en körlum. Munurinn skýrist að mestu af þeim mun sem er á vöðvaþyngd og kreatínín úthreinsun á milli karla og kvenna.

Reykingar

Á grundvelli *in vitro* rannsókna með lifrarensum úr mönnum er paliperidon ekki CYP1A2 hvarfefni og því ættu reykingar ekki að hafa áhrif á lyfjahvörf paliperidons. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi lítið eitt minni útsetningu fyrir paliperidoni hjá þeim sem reykja samanborið við hjá þeim sem ekki reykja. Hins vegar er ólíklegt að þetta hafi klínísku þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkun eftir endurtekna skammta paliperidons hjá rottum og hundum leiddu aðallega í ljós lyfjafræðileg áhrif, eins og slævingu og prólaktínmiðluð áhrif á mjólkurkirtla og kynfæri.

Paliperidon olli ekki vansköpun hjá rottum og kanínum. Í rannsóknum á æxlun hjá rottum með risperidoni, sem umbreytist að mestu leyti í paliperidon í rottum og mönnum, sást minni þyngd við got og minni lifun afkvæma. Þegar aðrir dópamínblókkar hafa verið gefnir dýrum á meðgöngu hafa þeir haft neikvæð áhrif á námsgetu og hreyfiþroska afkvæmanna. Paliperidon hafði ekki eiturverkun á erfðaefni í ýmsum prófum.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum, þar sem risperidon var gefið rottum og músum um munn, sást fjölgun kirtilæxla í heiladingli (mýs), innkirtlaæxla í brisi (rottur) og æxla í júgurkirtlum (báðar dýrategundir). Vera má að þessi æxli tengist langvarandi blokkun dópamín D₂ og blóðprólaktínhækkun. Ekki er þekkt hvaða máli þessi æxli hjá nagdýrum skipta hvað varðar áhættu hjá mönnum.

Í 7 vikna rannsókn á eiturverkun hjá ungum rottum sem gefnir voru skammtar allt að 2,5 mg/kg/dag af paliperidoni um munn, sem samsvarar u.þ.b. klínískri útsetningu, byggt á AUC, sáust engin áhrif á vöxt, kynþroska og frjósemi. Paliperidon dró ekki úr taugaatferlisþroska hjá karldýrum í skammti allt að 2,5 mg/kg/dag. Við 2,5 mg/kg/dag skammt sáust áhrif hjá kvendýrum á námsgetu og minni. Áhrifin sáust ekki eftir að meðferð var hætt. Í 40 vikna rannsókn á eiturverkun hjá ungum hundum sem gefnir voru skammtar allt að 5 mg/kg/dag af risperidoni um munn (sem umbreytist í miklum mæli í paliperidon) sáust áhrif á kynþroska, vöxt langra beina og þéttni steinefna í lærlegg í skammti sem nam 3-faldri klínískri útsetningu, byggt á AUC.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Makrógól 200.000
Makrógól 7.000.000
Makrógól 4.000
Bútýlhýdroxýtólúen
Póvidón
Natríumklóríð
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Rautt járnóxíð (E172)
Hýdroxýprópýlsellulósi
Sellulósaasetat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Própýlenglýkól
Gult járnóxíð (E172) – *einungis 6 mg töflur*
Rautt járnóxíð (E172) – *einungis 9 mg töflur*

Prentblek

Shellakk
Svart járnóxíð (E172)
Própýlen glýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stakskammtaþynnur með rifgötum (OPA/Ál/PVC//Ál): 14x1, 28x1, 56x1 forðatafla, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/050/01-03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. apríl 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. maí 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

31. maí 2024.