

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TREVICTA 175 mg depotinjektionsvæske, suspension
TREVICTA 263 mg depotinjektionsvæske, suspension
TREVICTA 350 mg depotinjektionsvæske, suspension
TREVICTA 525 mg depotinjektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

175 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 273 mg paliperidonpalmitat i 0,88 ml svarende til 175 mg paliperidon.

263 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 410 mg paliperidonpalmitat i 1,32 ml svarende til 263 mg paliperidon.

350 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 546 mg paliperidonpalmitat i 1,75 ml svarende til 350 mg paliperidon.

525 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 819 mg paliperidonpalmitat i 2,63 ml svarende til 525 mg paliperidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, suspension.
Suspensionen er hvid til off-white. Suspensionen er pH-neutral (ca. 7,0).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TREVICTA, der er en tremånedlig injektion, er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni hos voksne patienter, der er klinisk stabile på 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter, der er tilstrækkeligt behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (så vidt muligt i fire måneder eller mere), og som ikke kræver dosisjustering, kan skiftes til 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion.

TREVICTA påbegyndes i stedet for den næste planlagte dosis med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (± 7 dage). Doseringen af TREVICTA skal baseres på den tidligere dosis med 1-månedlig

paliperidonpalmitat til injektion, idet der anvendes en 3½-gang højere dosis som vist i nedenstående tabel:

TREVICTA-doser til patienter, der har været tilstrækkelig behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

Hvis den sidste dosis af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion er	Påbegyndes TREVICTA med følgende dosis
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Der er ingen tilsvarende dosis af TREVICTA for dosen på 25 mg af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, da dette ikke er blevet undersøgt.

Efter den indledende dosis af TREVICTA, skal TREVICTA administreres som intramuskulær injektion én gang hver 3 måned (\pm 2 uger, se også afsnittet Oversprungne doser).

Dosen af TREVICTA kan om nødvendigt justeres hver 3. måned i trin inden for intervallet 175 mg til 525 mg afhængig af tolerabilitet og/eller virkning på den individuelle patient. På grund af TREVICTA's langtidsvirkende effekt, er patientens respons på en justeret dosis muligvis ikke synlig i flere måneder (se pkt. 5.2). Hvis en patient forbliver symptomatisk, skal denne behandles i henhold til klinisk praksis.

Skift fra andre antipsykotiske lægemidler

Patienten må ikke skiftes direkte fra andre antipsykotika, eftersom 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion kun må påbegyndes, efter at patienten er klinisk stabil på 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion.

Skift fra TREVICTA til andre antipsykotiske lægemidler

Hvis behandling med TREVICTA seponeres, skal der tages hensyn til dets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet.

Skift fra TREVICTA til 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

Ved skift fra TREVICTA til 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, skal 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion administreres på det tidspunkt, hvor den næste TREVICTA-dosis skulle have været administreret, idet der anvendes en 3½-gang lavere dosis som vist i nedenstående tabel. Opstartsdosis som beskrevet i ordinationsoplysningerne i produktresuméet for 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion er ikke påkrævet. 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion skal derefter fortsat doseres med månedlige intervaller som beskrevet i ordinationsoplysningerne i produktresuméet.

Doser af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion til patienter, der skifter fra TREVICTA

Hvis den sidste dosis af TREVICTA er	Påbegyndes 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion 3 måneder senere med følgende dosis
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Skift fra TREVICTA til orale daglige paliperidon-depottabletter

Ved skift fra TREVICTA til paliperidon-depottabletter, bør den daglige dosis paliperidon-depottabletter startes 3 måneder efter den sidste dosis TREVICTA, og behandlingen med paliperidon-depottabletter bør fortsættes som beskrevet i nedenstående tabel. Følgende tabel indeholder anbefalede regimer for dosiskonvertering, som gør det muligt for patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige doser TREVICTA, at opnå lignende paliperidon-eksponering med paliperidon-depottabletter.

Dosering af paliperidon-depottabletter til patienter, der skifter fra TREVICTA*

Sidste dosis TREVICTA (uge 0)	Ugenummer efter sidste dosis TREVICTA		
	Uge 12 til uge 18, begge inklusive	Uge 19 til uge 24, begge inklusive	Fra uge 25 og frem
	Daglig dosis paliperidon-depottabletter		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Dosering af paliperidon-depottabletter en gang dagligt bør individualiseres til den enkelte patient under hensyntagen til variable årsager til skift, respons på tidligere paliperidon-behandling, sværhedsgraden af psykotiske symptomer og/eller tilbøjelighed til bivirkninger.

Oversprungen dosis

Doseringsvindue

TREVICTA skal injiceres en gang hver 3. måned. For at undgå at en dosis TREVICTA springes over, kan patienten gives en injektion op til to uger før eller efter, at der er gået tre måneder.

Oversprungne doser

Hvis en planlagt dosis springes over, og tiden siden sidste injektion er	Handling
> 3½ måneder op til 4 måneder	Injektionen skal administreres hurtigst muligt, og derefter genoptages tidsplanen med tremåneders injektion.
4 måneder til 9 måneder	Brug det anbefalede genopstartsregime vist i nedenstående tabel.
> 9 måneder	Genopstart behandling med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion som beskrevet i ordinationsoplysningerne for det pågældende produkt. TREVICTA kan derefter genoptages, når patienten har været tilstrækkelig behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion så vidt muligt i fire måneder eller mere.

Anbefalet genopstartsregime efter 4 til 9 måneders manglende behandling med TREVICTA

Hvis den sidste dosis af TREVICTA var	Administrer 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, to doser med en uges mellemrum (i <i>musculus deltoideus</i>)		Administrer derefter TREVICTA (i <i>musculus deltoideus</i> ^a eller <i>gluteus maximus</i>)
	Dag 1	Dag 8	1 måned efter dag 8
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

^a Se også *Oplysninger til læger og sundhedspersonale* om valg af kanyle til injektion i *musculus deltoideus* baseret på kropsvægt.

Særlige populationer

Ældre

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

Generelt er den anbefalede dosering af TREVICTA til ældre patienter med normal nyrefunktion den samme som til yngre voksne patienter med normal nyrefunktion. Da ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, henvises til afsnittet *Nedsat nyrefunktion* nedenfor for anbefalinger vedr. dosering til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

TREVICTA er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min til < 80 ml/min) skal dosis tilpasses og patienten stabiliseres med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion og derefter overføres til TREVICTA.

TREVICTA bør ikke anvendes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min).

Nedsat leverfunktion

TREVICTA er ikke undersøgt hos patienter med 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 sådanne patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

TREVICTA's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

TREVICTA er udelukkende beregnet til intramuskulær anvendelse. Det må ikke administreres på anden måde. Hver injektion må kun administreres af sundhedspersoner, og den fulde dosis skal administreres som én enkelt injektion. Injektionen skal gives langsomt, dybt ind i *musculus deltoideus* eller *gluteus maximus*. Et skift fra *musculus gluteus maximus* til *musculus deltoideus* (eller omvendt) bør overvejes i tilfælde af smerter på injektionsstedet (se pkt. 4.8).

TREVICTA må kun administreres ved hjælp af de tyndvæggede kanyler, der medfølger i TREVICTA-pakken. Kanyler fra pakken med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion eller andre kommercielt tilgængelige kanyler må ikke anvendes til administration af TREVICTA (Se *Oplysninger til læger og sundhedspersoner*).

Indholdet af den fyldte injektionssprøjte skal inspiceres visuelt for fremmedlegemer og misfarvning forud for administration. **Det er vigtigt at ryste sprøjten kraftigt med spidsen opad og løst håndled i mindst 15 sekunder for at sikre en homogen suspension. TREVICTA skal administreres inden for 5 minutter efter omrystning.** Hvis der går mere end 5 minutter før injektion, skal sprøjten rystes kraftigt igen i mindst 15 sekunder for at opslemme lægemidlet. (Se *Oplysninger til læger og sundhedspersoner*).

Administration i musculus deltoideus

Den anbefalede kanylestørrelse til administration af TREVICTA i *musculus deltoideus* afhænger af patientens vægt.

- Til patienter på ≥ 90 kg anbefales den tyndvæggede kanyle på 1½", 22G-kanyle (0,72 mm x 38,1 mm).
- Til patienter på < 90 kg anbefales den tyndvæggede 1", 22G-kanyle (0,72 mm x 25,4 mm).

Administrationen bør ske i midten af *musculus deltoideus*. Injektioner givet i *musculus deltoideus* bør veksle mellem de to deltoide muskler.

Administration i musculus gluteus maximus

Den anbefalede kanyle til administration af TREVICTA i *musculus gluteus maximus* er den tyndvæggede 1½", 22G-kanyle (0,72 mm x 38,1 mm) uanset kropsvægt. Administrationen bør ske i den øvre laterale kvadrant af *musculus gluteus maximus*. Injektioner i *musculus gluteus maximus* bør veksle mellem de to gluteale muskler.

Ufuldstændig administration

For at undgå ufuldstændig administration af TREVICTA, skal den fyldte injektionssprøjte rystes kraftigt i mindst 15 sekunder inden for 5 minutter før administration for at sikre en homogen suspension (Se *Oplysninger til læger og sundhedspersoner*).

I tilfælde af en ufuldstændigt injiceret dosis, må den tiloversblevne dosis ikke injiceres igen og en ny dosis må heller ikke administreres, da det er vanskeligt at estimere den faktiske injicerede dosis. Patienten bør nøje overvåges og behandles på klinisk relevant måde inden den næste planlagte tremåneders injektion af TREVICTA.

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

TREVICTA bør ikke bruges til behandling af tilstande med akut agitation eller svær psykose, når der er 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 ved paliperidon. Andre kliniske tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på MNS, skal behandling med paliperidon seponeres. Der skal tages højde for TREVICTA's langtidsvirkende effekt.

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 tages højde for TREVICTA's langtidsvirkende effekt.

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. Patienter, som tidligere har haft et klinisk relevant lavt leukocytaltal eller lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni, skal monitoreres i de første måneder af behandlingen, og ved første tegn på klinisk signifikant fald i leukocytter uden andre årsagsfaktorer skal det overvejes at seponere TREVICTA. 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 $< 1 \times 10^9/l$) skal TREVICTA seponeres, og leukocytallet skal følges indtil restitution. Der skal tages højde for TREVICTA's langtidsvirkende effekt.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner selv hos patienter, som tidligere har kunnet tåle oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.8).

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af eksisterende 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 TREVICTA, skal monitoreres for symptomer på hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed), og patienter med diabetes mellitus skal monitoreres regelmæssigt for forværring af glucosekontrol.

Vægtstigning

Der er rapporteret om signifikant vægtstigning ved brug af TREVICTA. Patienterne skal vejes regelmæssigt.

Brug hos patienter med prolaktin-afhængige tumorer

Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Selvom kliniske og epidemiologiske forsøg 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 eksisterende tumor, der kan være prolaktin-afhængig.

Ortostatisk hypotension

På grund af paliperidons alfa-adrenergblokerende aktivitet kan det hos nogle patienter inducere ortostatisk hypotension. I kliniske forsøg med TREVICTA, rapporterede 0,3 % af forsøgspersonerne bivirkninger relateret til ortostatisk hypotension. TREVICTA bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt eller iskæmi eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, som prædisponerer patienten for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

Krampeanfald

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

Nedsat nyrefunktion

Koncentrationen af paliperidon i plasma er forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min til < 80 ml/min) skal dosis tilpasses, og patienten skal stabiliseres med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion og derefter overgå til TREVICTA. TREVICTA bør ikke anvendes 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 udvise forsigtighed, hvis paliperidon anvendes til sådanne patienter.

Ældre patienter med demens

TREVICTA er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. TREVICTA frarådes til behandling af ældre patienter med demens på grund af øget risiko for overordnet mortalitet og cerebrovaskulære bivirkninger.

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

Overordnet mortalitet

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

Cerebrovaskulære bivirkninger

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

Parkinsons sygdom og Lewy body-demens

Risici og fordele bør afvejes ved ordination af TREVICTA til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy body-demens, eftersom begge grupper kan have øget risiko for malignt neuroleptikasyndrom samt øget følsomhed 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 paliperidon) med alfa-adrenergblokerende virkninger kan inducere priapisme. Patienter bør informeres om øjeblikkeligt at søge læge, hvis priapismen ikke er forsvundet inden for 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 TREVICTA til patienter, som forventes at opleve forhold, der kan bidrage til en forhøjelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. anstrengende 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 TREVICTA, og forebyggende foranstaltninger sættes i værk.

Antiemetisk virkning

I prækliniske forsøg 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 TREVICTA 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 TREVICTA (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuell 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 (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af TREVICTA sammen med lægemidler, der forlænger 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.

TREVICTA'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 TREVICTA anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiatier 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 TREVICTA sammen med andre lægemidler, 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 TREVICTA og lithium. Forekomsten af en farmakokinetisk interaktion er dog ikke sandsynlig.

Andre lægemidlers potentiale for påvirkning af TREVICTA

In vitro-forsøg 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, 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- C_{max} 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 TREVICTA reevalueres og om nødvendigt øges. Omvendt skal doseringen af TREVICTA reevalueres og om nødvendigt reduceres ved seponering af carbamazepin. Der skal tages højde for TREVICTA's langtidsvirkende effekt.

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 C_{max} 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 TREVICTA. Denne interaktion er ikke undersøgt med TREVICTA.

Samtidig brug af TREVICTA og risperidon eller oral paliperidon

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

Samtidig brug af TREVICTA 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 til gravide kvinder. Intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat og oralt administreret paliperidon var ikke teratogene i dyreforsøg, 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, dødsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje. TREVICTA må ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt.

Paliperidon er detekteret i plasma op til 18 måneder efter en enkelt dosis TREVICTA, og TREVICTA's langtidsvirkende effekt skal derfor overvejes nøje, da maternel eksponering for TREVICTA før og under graviditeten kan føre til bivirkninger hos det nyfødte barn.

Amning

Paliperidon udskilles i brystmælk i et sådant omfang, at terapeutiske doser sandsynligvis vil påvirke det ammede barn. Eftersom Paliperidon er detekteret i plasma op til 18 måneder efter en enkelt dosis TREVICTA, og grundet TREVICTA's langtidsvirkende effekt, skal anvendelse derfor overvejes nøje, da ammede spædbørn kan være i risiko, selvom administration af TREVICTA har fundet sted længe før amningen. TREVICTA må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

I de prækliniske forsøg blev der ikke set relevante virkninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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, dødsighed, synkope og sløret syn (se pkt. 4.8). Patienterne bør derfor advares om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før deres individuelle følsomhed over for TREVICTA kendes.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger, som blev rapporteret hos $\geq 5\%$ af patienterne i to dobbeltblinde, kontrollerede kliniske forsøg med TREVICTA, var vægtstigning, infektion i de øvre luftveje, angst, hovedpine, søvnløshed og reaktion på injektionsstedet.

Bivirkninger opstillet i tabelform

De følgende er alle bivirkninger, der er blevet rapporteret med paliperidon efter hyppighedskategori estimeret på baggrund af kliniske forsøg med paliperidonpalmitat. Følgende termer og hyppigheder anvendes: *meget almindelig* ($\geq 1/10$); *almindelig* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); *ikke almindelig* ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); *sjælden* ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); *meget sjælden* ($< 1/10\ 000$) og *ikke kendt* (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkninger				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt ^a
Infektioner og parasitære sygdomme		infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, influenza	lungebetændelse, bronkitis, luftvejsinfektion, sinusitis, cystitis, øreinfektion, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis, subkutan absces	øjeninfektion, acarodermatitis	
Blod og lymfesystem			fald i leukocytal, anæmi	neutropeni, trombocytopeni, forhøjet eosinofiltal	agranulocytose
Immunsystemet			overfølsomhed		anafylaktisk reaktion
Det endokrine system		hyperprolaktinæmi ^b		unormal sekretion af antidiuretisk hormon, glucose i urinen	
Metabolisme og ernæring		hyperglykæmi, vægtstigning, vægttab, nedsat appetit	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinæmi, øget appetit, anoreksi, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi.	diabetisk ketoacidose, hypoglykæmi, polydipsi	hyperhydrering
Psykiske forstyrrelser	søvnløshed ^e	agitation, depression, angst	søvnforstyrrelse, mani, nedsat libido, nervøsitet, mareridt	katatoni, konfusion, sømnambulisme, affektaffladning, anorgasme	søvnrelateret spiseforstyrrelse

Nervesystemet		parkinsonisme ^c , akatisi ^c , sedation/døsighed, dystoni ^c , svimmelhed, dyskinesi ^c , tremor, hovedpine	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhed, opmærksomheds-fors tyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypoæstesi, paræstesi	maligt neuroleptika-syndrom, cerebral iskæmi, manglende respons på stimuli, bevidsthedstab, nedsat bevidstheds-niveau, krampe ^e , balanceforstyrrelse, unormal koordination, hovedtitubation	diabetisk koma
Øjne			sløret syn, konjunktivitis, tørre øjne	glaukom, forstyrrede 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, sinus arytm	
Vaskulære sygdomme		hypertension	hypotension, ortostatisk hypotension	lungeemboli, venetrombose, blussen	iskæmi
Luftveje, thorax og mediastinum		hoste, nasal tilstoppelse	dyspnø, faryngolaryngeale smerter, epistaxis	søvnapnøsyndrom, pulmonal kongestion, tilstopning af luftvejene, rallen, hvæsen	hyperventilation, aspirations-pneumoni, dysfoni
Mave-tarm-kanalen		abdominal-smerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, dyspepsi, tandpine	abdominalgener, gastroenteritis, dysfagi, mundtørhed, flatulens	pancreatitis, tarmobstruktion, opsvulmet tunge, fækalinkontinens, fækalom, cheilitis	ileus
Lever og galdeveje		forhøjede aminotransferaser	forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjede leverenzym		gulsot
Hud og subkutane væv			urticaria, pruritus, udslæt, alopeci, eksem, tør hud, erytem, akne	lægemiddeludslæt, hyperkeratose, seborisk dermatitis, skæl	Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, misfarvning af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv		muskuloskeletale smerter, rygsmerter, artralgi	forhøjet kreatinkinase i blodet, muskelspasmer, stivhed i leddene, muskelsvaghed	rabdomyolyse, hævelse af leddene	unormal kropsholdning
Nyrer og urinveje			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode					abstinens-syndrom hos nyfødte (Se pkt. 4.6)

Det reproduktive system og mammae		amenorrhé	erektile dysfunktion, ejakulationsforstyrrelse, menstruationsforstyrrelse ^e , gynaecomasti, galaktoré, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne	priapisme, ubehag i brysterne, brystudfyldning, brystforstørrelse, vaginalt udflåd	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		pyrexi, asteni, træthed, reaktion på injektionsstedet	ansigtsødem, ødem ^e , forhøjet kropstemperatur, unormal gang, bryst smerter, ubehag i brystet, utilpashed, induration	hypotermi, kulderystelser, tørst, abstinenssyndrom, absces på injektionsstedet, cellulitis på injektionsstedet, cyste på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet	hypotermi, nekrose på injektionsstedet, sår på injektionsstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			fald		

^a Hyppigheden af bivirkninger er angivet som "ikke kendt", da de ikke blev observeret under kliniske forsøg 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 forsøg og/eller indberetninger efter markedsføringen for risperidon (alle formuleringer) eller oralt paliperidon.

^b Se 'Hyperprolaktinæmi' nedenfor.

^c Se 'Ekstrapyramidale bivirkninger' nedenfor.

^d I placebo-kontrollerede kliniske forsøg blev diabetes mellitus rapporteret hos 0,32 % af de forsøgspersoner, som blev behandlet med 1-månedes paliperidonpalmitat til injektion sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Den samlede incidens fra alle kliniske forsøg var 0,65 % af alle forsøgspersoner, som blev behandlet med 1-månedes paliperidonpalmitat til injektion.

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

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 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion hos patienter, der tidligere har tålt oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

I kliniske studier med TREVICTA, rapporterede 5,3 % af forsøgspersonerne en bivirkning relateret til injektionsstedet. Ingen af bivirkningerne var alvorlige eller førte til seponering. Induration, rødme og hævelse var fraværende eller mild i ≥ 95 % af evalueringerne baseret på investigators bedømmelser. Forsøgspersonernes evalueringer af smerter fra injektionsstedet baseret på en visuel analog skala var lav og faldt i intensitet over tid.

Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)

I kliniske forsøg med TREVICTA, blev akatisi, dyskinesi, dystoni, parkinsonisme og tremor rapporteret af henholdsvis 3,9 %, 0,8 %, 0,9 %, 3,6 % og 1,4 % af forsøgspersonerne.

Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) omfattede en puljet (pooled) analyse for følgende hændelser: Parkinsonisme (inkluderer ekstrapyramidal forstyrrelse, ekstrapyramidale symptomer, "on" og "off"-fænomen, Parkinsons sygdom, krise som ved Parkinsons sygdom, øget spyttsekretion, 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), akatysi (omfatter akatysi, rastløshed, hyperkinesi og restless legs-syndrom), dyskinesi (omfatter dyskinesi, chorea, forstyrrede bevægelser, muskeltrækninger, choreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (omfatter dystoni, spasme i livmoderhals, emprostotonus, oculogyr krise, oromandibulær dystoni, risus sardonicus, tetani, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyration, tungeparese, ansigtsspasme, laryngospasme, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasme, pleurotonus, tungespasme og trismus) og tremor.

Vægtstigning

I et langvarigt, randomiseret seponeringsforsøg, blev der rapporteret om abnorm vægtstigning på $\geq 7\%$ fra den dobbeltblindede baseline til det dobbeltblindede endepunkt for 10 % af forsøgspersonerne i TREVICTA-gruppen og 1 % i placebogruppen. Omvendt blev der rapporteret om fald i legemsvægt ($\geq 7\%$) fra den dobbeltblindede baseline til det dobbeltblindede endepunkt for 1 % af forsøgspersonerne i TREVICTA-gruppen og 8 % i placebogruppen. Den gennemsnitlige vægt fra den dobbeltblindede baseline til det dobbeltblindede endepunkt var på +0,94 kg og -1,28 kg for henholdsvis TREVICTA-gruppen og placebogruppen.

Hyperprolaktinæmi

I den dobbeltblindede periode af det langvarige, randomiserede seponeringsforsøg blev der observeret stigninger i prolaktin til over referenceområdet ($> 13,13$ ng/ml hos mænd og $> 26,72$ ng/ml hos kvinder) hos en højere procentdel af mænd og kvinder i TREVICTA-gruppen end i placebogruppen (henholdsvis 9 % vs. 3 % og 5 % vs. 1 %). I TREVICTA-gruppen var den gennemsnitlige ændring fra den dobbeltblindede baseline til det dobbeltblindede endepunkt +2,90 ng/ml for mænd (vs. -10,26 ng/ml i placebo-gruppen) og +7,48 ng/ml for kvinder (vs. -32,93 ng/ml i placebo-gruppen). En kvinde (2,4 %) i TREVICTA-gruppen fik bivirkningen amenoré, mens ingen mulige prolaktinrelaterede bivirkninger blev konstateret blandt kvinder i placebogruppen. Der var ingen mulige prolaktinrelaterede bivirkninger blandt mænd i nogen af grupperne.

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt svarer de forventede tegn og symptomer til en forstærkning af de kendte farmakologiske virkninger af paliperidon, dvs. døsigthed 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 langtidsvirkende effekt 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 skal straks iværksættes og skal 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

TREVICTA 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 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.

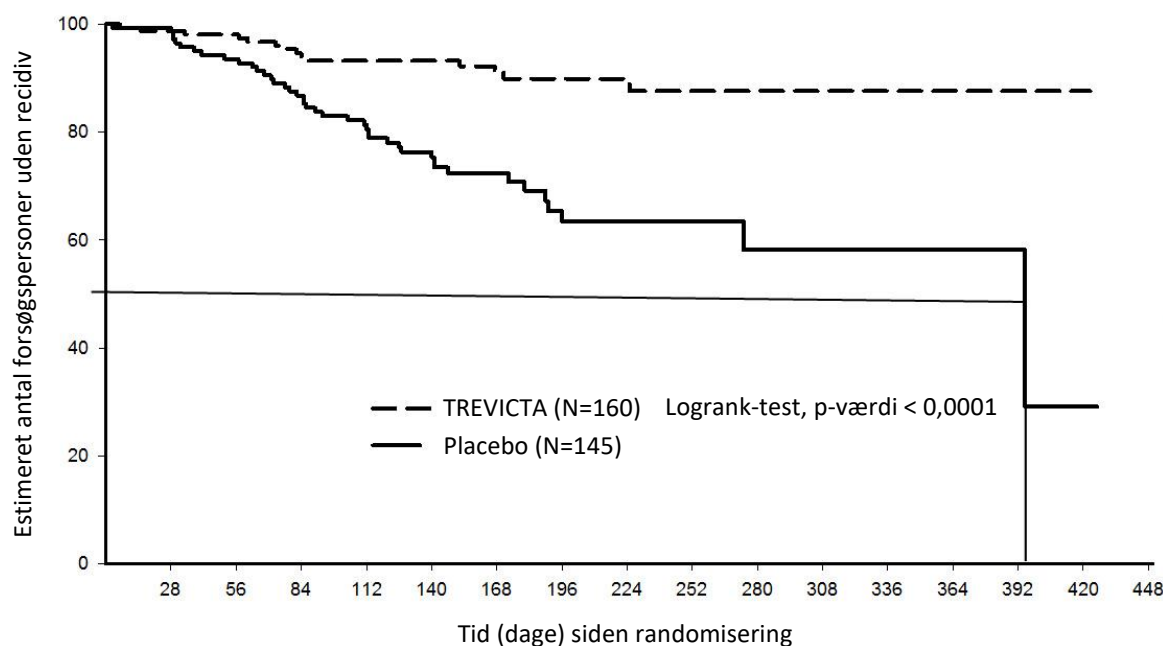
Klinisk virkning

TREVICTA's virkning som vedligeholdelsesbehandling til forsøgspersoner med skizofreni, der har været tilfredsstillende behandlet i mindst fire måneder med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, og hvor de to seneste doser var med samme styrke, blev evalueret i et langvarigt, randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret seponeringsforsøg og et langvarigt, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, non-inferioritetsforsøg. I begge forsøg var det primære resultat baseret på recidiv.

I det langvarige, randomiserede seponeringsforsøg, indgik 506 voksne forsøgspersoner, der opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni, i open-label transitionsfasen, hvor de blev behandlet med fleksible doser af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion i *musculus deltoideus* eller *gluteus maximus* (50-150 mg) i 17 uger (dosisjusteringer forekom i uge 5 og 9). I alt 379 forsøgspersoner fik derefter en enkelt dosis TREVICTA i enten *musculus deltoideus* eller *gluteus maximus* i open-label stabiliseringsfasen (dosis var på 3½ gang den sidste dosis af 1-månedlig injicerbar paliperidonpalmitat). De forsøgspersoner, som blev anset for at være klinisk stabile i slutningen af stabiliseringsfasen på 12-uger, blev derefter randomiseret i forholdet 1:1 til TREVICTA eller placebo i en dobbeltblindet fase med variabel varighed (dosis af TREVICTA var den samme som den sidste dosis modtaget under stabiliseringsfasen, og denne dosis forblev fast i hele den dobbeltblindede periode). I denne periode blev 305 symptomatisk stabile forsøgspersoner randomiseret til at fortsætte behandlingen med TREVICTA (n = 160) eller placebo (n = 145) indtil recidiv, tidlig udtrædelse eller afslutning af forsøg. Den primære effektvariabel var tid til første recidiv. Forsøget blev afbrudt på

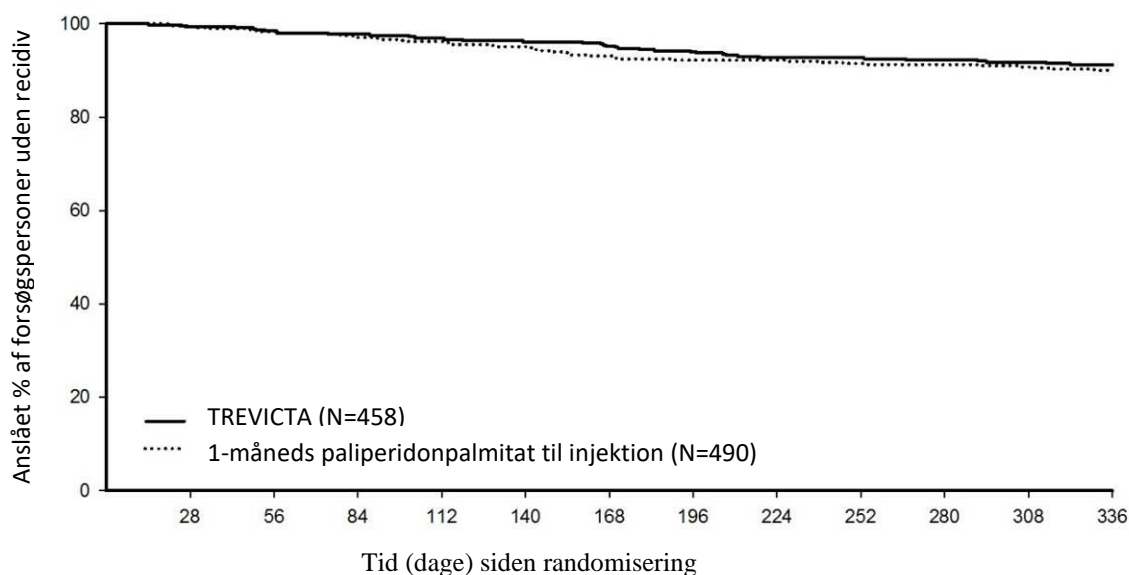
baggrund af en planlagt interimanalyse, der blev foretaget efter randomisering af 283 forsøgspersoner og observering af 42 tilfælde af recidiv.

På baggrund af den endelige analyse (N = 305) havde 42 forsøgspersoner (29,0 %) i placebogruppen og 14 forsøgspersoner (8,8 %) i TREVICTA-gruppen oplevet en hændelse med recidiv i den dobbeltblindede fase. Hazard ratio var 3,81 (95 % KI: 2,08, 6,99), hvilket indikerer en 74 % reduktion i risikoen for recidiv med TREVICTA sammenlignet med placebo. Figur 1 viser et Kaplan Meier-plot af tid til recidiv iht. behandlingsgruppe. Der var en signifikant forskel ($p < 0,0001$) mellem de to behandlingsgrupper i tid til recidiv til fordel for TREVICTA. Tid til recidiv for placebogruppen (median 395 dage) var signifikant kortere end for TREVICTA-gruppen (medianen kunne ikke estimeres på grund af den lave procentdel af forsøgspersoner med recidiv [8,8 %]).



Figur 1: Kaplan-Meier-afbildning af tid til recidiv – endelig analyse

I non-inferioritetsforsøget indgik 1.429 akut syge forsøgspersoner (gennemsnitlig total PANSS-score ved baseline: 85,7), som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni, i open-label perioden, hvor de blev behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion i 17 uger. Dosis kunne justeres (dvs. 50 mg, 75 mg, 100 mg eller 150 mg) ved injektionerne i uge 5 og 9, og injektionsstedet var enten *musculus deltoideus* eller *gluteus maximus*. 1.016 forsøgspersoner, som opfyldte inklusionskriterierne i uge 14 og 17, blev randomiseret i forholdet 1:1 til at fortsætte månedlige injektioner med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion eller skifte til TREVICTA med en dosis, der var 3½ gang højere end den dosis af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, der var blevet administreret i uge 9 og 13, i 48 uger. Forsøgspersonerne fik TREVICTA en gang hver 3. måned og fik injektion med placebomedicin i de andre måneder for at opretholde blindingen. Forsøgets primære effektendepunkt var den procentdel af forsøgspersoner, som ikke havde recidiv ved slutningen af den 48-uger dobbeltblindede periode baseret på Kaplan-Meier 48-ugers-estimeringen (TREVICTA: 91,2 %, 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion: 90,0 %). Mediantiden til recidiv i hver gruppe kunne ikke vurderes på grund af den lave procentdel af patienter med recidiv. Forskellen (95 % KI) mellem behandlingsgrupperne var 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %), hvilket opfyldte kriteriet for non-inferioritet baseret på en grænse på -10 %. Gruppen, der blev behandlet med TREVICTA, var således non-inferior i forhold til gruppen der fik 1-månedlige injektioner af paliperidonpalmitat. De funktionsforbedringer, som blev observeret i open-label stabiliseringsfasen og målt ved hjælp af skalaen Personal and Social Performance (PSP), blev opretholdt under den dobbeltblindede periode for begge behandlingsgrupper.



Figur 2: Kaplan-Meier-afbildning af tid til recidiv ved sammenligning af TREVICTA og 1-månedlig injektion af paliperidonpalmitat

Der var overensstemmelse mellem effektresultaterne på tværs af befolkningsundergrupper (køn, alder og race) i begge forsøg.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TREVICTA 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

På grund af den ekstremt lave vandopløselighed opløses den tremånedlige formulering af paliperidonpalmitat langsomt efter intramuskulær injektion, før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes til det systemiske kredsløb. Frigivelsen af det aktive stof starter så tidligt som dag 1 og varer så længe som 18 måneder.

Oplysningerne i dette afsnit er baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse. Efter en enkelt intramuskulær dosis af TREVICTA stiger plasmakoncentrationerne af paliperidon gradvist, til de når de maksimale plasmakoncentrationer ved en median- T_{max} på 30-33 dage. Efter intramuskulær injektion af enkelt doser af TREVICTA (175-525 mg) i *musculus deltoideus* var C_{max} gennemsnitligt 11-12 % højere sammenlignet med injektion i *musculus gluteus maximus*. Frigivelsesprofilen og dosisregimet for TREVICTA resulterer i opretholdelse af terapeutiske koncentrationer. Den totale eksponering for paliperidon efter administration af TREVICTA var dosisproportional over et 175-525 mg dosisinterval og omtrent dosisproportional for C_{max} . Det gennemsnitlige steady state trough/peak-ratio for en TREVICTA-dosis var 1,6 efter administration i *musculus gluteus maximus* og 1,7 efter administration i *musculus deltoideus*.

Plasmaproteinbindingen af racemisk paliperidon er 74 %.

Efter administration af TREVICTA omdannes paliperidons (+)- og (-)-enantiomerer indbyrdes således, at der opnås et AUC (+) til (-)-forhold på ca. 1,7-1,8.

Biotransformation og elimination

I et forsøg med oral ¹⁴C-paliperidon med øjeblikkelig frigivelse udskiltes 59 % af dosen uændret i urinen én uge efter administration af en enkelt oral dosis af 1 mg ¹⁴C-paliperidon med øjeblikkelig frigivelse, hvilket indikerer, at paliperidon ikke gennemgår omfattende metabolisering i leveren. Ca. 80 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urin og 11 % i fæces. Der er identificeret fire metaboliske processer *in vivo*, hvoraf ingen udgjorde mere end 10 % af dosis: nemlig dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering og benzisoxazolspaltning. Selvom *in vitro*-forsøg 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*-forsøg med humane levermikrosomer har vist, at paliperidon ikke væsentligt hæmmer metaboliseringen af lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450-isozymer, herunder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

In vitro-forsøg 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 kendes ikke.

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse, lå den mediane tilsyneladende halveringstid for paliperidon efter administration af TREVICTA over dosisintervallet 175-525 mg på 84 til 95 dage efter injektioner i *musculus deltoideus* og 118 til 139 dage efter injektioner i *musculus gluteus maximus*.

Langtidsvirkende tremånedlig injektion med paliperidonpalmitat versus andre formuleringer med paliperidon

TREVICTA er udformet således, at det tilfører paliperidon over en periode på 3 måneder, mens 1-månedlig injicerbar paliperidonpalmitat administreres på månedsbasis. Når TREVICTA gives i doser, der er 3½-gang højere end den tilsvarende dosis af 1-månedlig injicerbar paliperidonpalmitat (se pkt. 4.2), resulterer det i paliperidon-eksponering der svarer til den, der opnås med tilsvarende månedlige doser af 1-månedlig injicerbar paliperidonpalmitat og tilsvarende paliperidon-depottabletter administreret en gang dagligt. Eksponeringsintervallet for TREVICTA er omfattet inden for eksponeringsintervallet for den godkendte dosisstyrke for paliperidon-depottabletter.

Nedsat leverfunktion

Paliperidon gennemgår ikke en omfattende metabolisering i leveren. Selvom TREVICTA ikke er blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. I et forsøg 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

TREVICTA er ikke blevet systematisk undersøgt hos patienter med 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 (AUC_{inf}) på henholdsvis 1,5, 2,6 og 4,8 gange sammenlignet med raske personer.

Ældre

Populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen tegn på aldersrelaterede farmakokinetiske forskelle.

Body mass index (BMI)/kropsvægt

Der blev observeret en lavere C_{\max} hos overvægtige og adipøse forsøgspersoner. Ved tilsyneladende steady state med TREVICTA var trough-koncentrationerne ens blandt normalvægtige, overvægtige og adipøse forsøgspersoner.

Race

Populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen tegn på racerelaterede farmakokinetiske forskelle.

Køn

Populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen tegn på kønsrelaterede farmakokinetiske forskelle.

Rygestatus

På baggrund af *in vitro*-forsøg med humane leverenzymmer er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning skulle derfor ikke påvirke paliperidons farmakokinetik. Påvirkningen af paliperidons farmakokinetik ved rygning blev ikke undersøgt med TREVICTA. 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 ikke sandsynligt, at forskellen har klinisk relevans.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsforsøg med gentagne doser af intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat (formuleringen til 1-månedlig administration) 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 reproduktionsforsøg 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 2,2 gange eksponeringsniveauet hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis på 525 mg. Andre dopamin-antagonister har ved administration til drægtige dyr medført bivirkninger på indlæring og motorisk udvikling hos afkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon var ikke genotoksiske. I karcinogenicitetsforsøg 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 0,6 og 1,2 gange eksponeringsniveauet ved den maksimale anbefalede humane dosis på 525 mg. Disse tumorer kan relateres til langvarig dopamin-D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Relevansen af disse tumorfund hos gravere i relation til human risiko er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 20
Polyethylenglycol 4 000
Citronsyremonohydrat
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

175 mg

0,88 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en tyndvægget 1½", 22G-sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en tyndvægget 1", 22G-sikkerhedskanyle (0,72 mm x 25,4 mm).

263 mg

1,32 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en tyndvægget 1½", 22G-sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en tyndvægget 1", 22G-sikkerhedskanyle (0,72 mm x 25,4 mm).

350 mg

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

525 mg

2,63 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en tyndvægget 1½", 22G-sikkerhedskanyle (0,72 mm x 38,1 mm) og en tyndvægget 1", 22G-sikkerhedskanyle (0,72 mm x 25,4 mm).

Pakningsstørrelser:

Pakningen indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 2 kanyler

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

En detaljeret vejledning i brug og håndtering af TREVICTA findes i indlægssedlen (se *Oplysninger til læger og sundhedspersoner*).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/971/007
EU/1/14/971/008
EU/1/14/971/009
EU/1/14/971/010

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE
AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. december 2014
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

05/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.