

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

TREVICTA 175 mg injektionsvätska, depotsuspension  
TREVICTA 263 mg injektionsvätska, depotsuspension  
TREVICTA 350 mg injektionsvätska, depotsuspension  
TREVICTA 525 mg injektionsvätska, depotsuspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### 175 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 273 mg paliperidonpalmitat i 0,88 ml motsvarande 175 mg paliperidon.

### 263 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 410 mg paliperidonpalmitat i 1,32 ml motsvarande 263 mg paliperidon.

### 350 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 546 mg paliperidonpalmitat i 1,75 ml motsvarande 350 mg paliperidon.

### 525 mg injektionsvätska, depotsuspension

Varje förfylld spruta innehåller 819 mg paliperidonpalmitat i 2,63 ml motsvarande 525 mg paliperidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotsuspension.  
Suspensionen är vit till benvit. Suspensionen har neutralt pH (ungefär 7,0).

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

TREVICTA, en injektion för användning var 3:e månad, är indicerat för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som är kliniskt stabila med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Patienter som är adekvat behandlade med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad (under helst fyra månader eller mer) och som inte kräver dosjustering, kan byta till paliperidonpalmitat för injektion för användning var 3:e månad.

TREVICTA ska sättas in istället för nästa schemalagda dos med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad ( $\pm 7$  dagar). Dosen av TREVICTA ska baseras på den tidigare dosen

paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad med en 3,5 gånger högre dos enligt följande tabell:

**Doser av TREVICTA för patienter adekvat behandlade med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad**

<b>Om den senaste dosen paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad är</b>	<b>Sätt in följande dos av TREVICTA</b>
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Det finns ingen motsvarande dos av TREVICTA till 25 mg-dosen av paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad. Detta har inte undersökts.

Efter den första dosen av TREVICTA satts in ska TREVICTA administreras via intramuskulär injektion en gång var 3:e månad ( $\pm$  2 veckor, se även avsnittet Missade doser).

Vid behov kan dosen av TREVICTA justeras var 3:e månad i steg om 175 mg till 525 mg beroende på den enskilde patientens tolerabilitet och/eller effekt. Eftersom TREVICTA är långtidsverkande kan det ta flera månader innan patienten svarar märkbart på en justerad dos (se avsnitt 5.2). Om patienten fortfarande uppvisar symtom ska de hanteras enligt klinisk praxis.

*Byte från andra antipsykotiska läkemedel*

Patienter ska inte byta direkt från andra antipsykotiska läkemedel eftersom paliperidonpalmitat för injektion för användning var 3:e månad endast ska sättas in efter att patienten blivit stabil med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad.

*Byte från TREVICTA till andra antipsykotiska läkemedel*

Om TREVICTA sätts ut måste dess depotegenskaper beaktas.

*Byte från TREVICTA till paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad*

Vid byte från TREVICTA till paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad ska paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad administreras vid den tidpunkt då nästa dos TREVICTA skulle ha administrerats, och med en 3,5 gånger lägre dos enligt följande tabell. Insättningsdosen som beskrivs i förskrivarinformationen för paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad är inte nödvändig. Paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad ska sedan fortsätta att administreras en gång per månad enligt beskrivningen i förskrivarinformationen.

**Doser av paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad för injektion för patienter som byter från TREVICTA**

<b>Om den senaste dosen TREVICTA är</b>	<b>Sätt in paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad 3 månader senare med följande dos</b>
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

*Byte från TREVICTA till daglig dos av oral depottablett av paliperidon*

Vid byte från TREVICTA till paliperidon depottabletter ska den dagliga doseringen av paliperidon depottabletter sättas in 3 månader efter den senaste dosen TREVICTA, och behandlingen ska fortsätta med paliperidon depottabletter enligt beskrivning i tabellen nedan. Följande tabell anger hur planerat dosbyte ska utföras för att de patienter som tidigare stabiliserats på olika doser TREVICTA ska kunna uppnå liknande exponering för paliperidon med depottabletter av paliperidon.

### Doser av paliperidon depottabletter för patienter som byter från TREVICTA\*

Senaste TREVICTA dos (vecka 0)	Antal veckor efter senaste TREVICTA dos		
	Vecka 12 till och med vecka 18	Vecka 19 till och med vecka 24	Från och med vecka 25 och framåt
	Dagsdos av 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

\* Alla doser av paliperidon depottabletter som tas en gång dagligen ska individualiseras för varje enskild patient och hänsyn ska tas till variabler såsom anledningar till byte, svar på tidigare paliperidonbehandling, de psykotiska symtomens allvarlighetsgrad och/eller benägenhet att få biverkningar.

### Missade doser

#### Dosfönster

TREVICTA ska injiceras en gång var 3:e månad. För att undvika en missad dos av TREVICTA kan patienter få injektionen upp till 2 veckor före, eller efter 3-månadersdagen.

### Missade doser

Om planerad dosen missas och tiden sedan senaste injektion är	Åtgärd
> 3½ månader upp till 4 månader	Injektionen ska administreras så snart som möjligt och därefter återupptas cykeln med injektion för användning var 3:e månad.
4 månader till 9 månader	Följ den rekommenderade regimen för att återuppta behandling enligt tabellen nedan.
> 9 månader	Återuppta behandling med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad enligt beskrivningen i förskrivarinformationen för läkemedlet ifråga. TREVICTA kan sedan åter sättas in efter att patienten har fått adekvat behandling med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad under helst fyra månader eller mer.

### Rekommenderad regim för att återuppta behandling efter att ha missat 4 månader till 9 månader med TREVICTA

Om den senaste dosen TREVICTA var	Administrera paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad, två doser med en veckas mellanrum (in i deltamuskeln)		Administrera sedan TREVICTA (i delta <sup>a</sup> - eller gluteusmuskeln)
	Dag 1	Dag 8	1 månad 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

<sup>a</sup> Se även *Information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal* för val av nål för injektion i deltamuskeln baserat på kroppsvikt.

### Särskilda populationer

#### Äldre

Effekt och säkerhet hos patienter som är äldre än 65 år har inte fastställts.

Dosrekommendationerna av TREVICTA är i allmänhet desamma för äldre patienter med normal njurfunktion som för yngre vuxna patienter med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion, se *Nedsatt njurfunktion* nedan för dosrekommendationer hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

TREVICTA har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  till  $< 80$  ml/min) rekommenderas dosjustering och att patienten stabiliseras med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad för att sedan övergå till TREVICTA.

TREVICTA rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 50$  ml/min).

#### *Nedsatt leverfunktion*

TREVICTA har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Utifrån erfarenheterna med oralt paliperidon krävs inga dosjusteringar för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom paliperidon inte har studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet för sådana patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för TREVICTA hos barn och ungdomar  $< 18$  år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

TREVICTA är endast avsett för intramuskulär administrering. Det får inte administreras på något annat sätt. Varje injektion får endast administreras av sjukvårdspersonal som ger en full dos i en enda injektion. Det ska injiceras långsamt, djupt in i deltamuskeln eller gluteusmuskeln. I händelse av smärta vid injektionsstället ska byte från gluteus- till deltainjektioner (och *vice versa*) övervägas för framtida injektioner (se avsnitt 4.8).

TREVICTA får endast administreras med de tunnväggiga nålar som följer med i förpackningen med TREVICTA. Nålar från förpackningen med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad eller andra kommersiellt tillgängliga nålar får inte användas för administrering av TREVICTA (se *Information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal*).

Innehållet i den förfyllda sprutan ska kontrolleras visuellt för främmande partiklar och missfärgning innan administrering. **Det är viktigt att skaka sprutan kraftigt med spetsen uppåt och avslappnad handled under minst 15 sekunder för att suspensionen ska bli homogen. TREVICTA ska administreras inom 5 minuter efter att det skakats.** Om mer än 5 minuter har gått innan injektionen utförs, ska läkemedlet återigen skakas kraftigt under minst 15 sekunder så att det resuspenderas. (Se *Information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal*).

#### *Administrering i deltamuskeln*

Rekommenderad nålstorlek för administrering av TREVICTA i deltamuskeln avgörs av patientens vikt.

- För patienter  $\geq 90$  kg, ska en tunnväggig 1½ tum, 22 gauge (0,72 x 38,1 mm) nål användas.
- För patienter  $< 90$  kg, ska en tunnväggig 1 tum, 22 gauge (0,72 x 25,4 mm) nål användas.

Administrering ska göras in i mitten av deltamuskeln. Deltamuskelinjektioner ska alterneras mellan de två deltamuskelnerna.

#### *Administrering i gluteusmuskeln*

Rekommenderad nålstorlek för administrering av TREVICTA i gluteusmuskeln är en tunnväggig, 1½ tum, 22 gauge nål (38,1 x 0,72 mm) oavsett patientens vikt. Administrering ska göras i den övre,

yttre kvadranten av gluteusmuskeln. Gluteusmuskelinjektioner ska alterneras mellan de två gluteusmuskelnerna.

#### *Ofullständig administrering*

För att undvika ofullständig administrering av TREVICTA, ska den förfyllda sprutan skakas kraftigt under minst 15 sekunder inom 5 minuter före administrering för att suspensionen ska bli homogen. (Se *Information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal*).

Om en ofullständig dos injicerats ska den återstående dosen i sprutan inte återinjiceras och någon ytterligare dos ska heller inte ges, eftersom det är svårt att uppskatta hur stor del av dosen som faktiskt administrerats. Patienten ska övervakas noggrant och få nödvändig klinisk behandling tills nästa planerade injektion för användning var 3:e månad med TREVICTA.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Användning hos patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd

TREVICTA ska inte användas för att behandla patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd när omedelbar symtomkontroll krävs.

#### QT-intervall

Försiktighet ska iakttas när paliperidon förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller en familjehistoria av QT-förlängning, och detta gäller också vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervallet.

#### Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelrigiditet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinaser, har rapporterats uppträda vid behandling med paliperidon. Ytterligare kliniska tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom ska paliperidon sättas ut. Hänsyn bör tas till att TREVICTA har långtidsverkande egenskaper.

#### Tardiv dyskinesi/extrapiramidala symtom

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har associerats med induktion av tardiv dyskinesi som karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser som främst drabbar tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder ska utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive paliperidon, övervägas. Hänsyn bör tas till att TREVICTA har långtidsverkande egenskaper.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som får både psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och paliperidon samtidigt eftersom extrapyramidala symtom kan uppstå när ett eller båda läkemedlen justeras. Behandling med stimulantia bör sättas ut gradvis (se avsnitt 4.5).

#### Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av paliperidon. Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandling. Utsättning av

TREVICTA ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antal vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer. Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal  $< 1 \times 10^9/l$ ) ska avsluta behandlingen med TREVICTA och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda. Hänsyn bör tas till att TREVICTA har långtidsverkande egenskaper.

### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan uppstå även hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon (se avsnitt 4.8).

### Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes, inklusive diabeteskoma och ketoacidosis, har rapporterats för paliperidon. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med de behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med TREVICTA ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll.

### Viktökning

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

### Användning hos patienter med prolaktinberoende tumörer

Studier av vävnadsodlingar tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Även om ingen tydlig association till administrering av antipsykotiska läkemedel ännu kunnat påvisas i kliniska och epidemiologiska studier, rekommenderas försiktighet till patienter med relevant sjukdomshistoria. Paliperidon ska användas med försiktighet till patienter med befintliga tumörer som kan vara prolaktinberoende.

### Ortostatisk hypotoni

Paliperidon kan utlösa ortostatisk hypotoni hos vissa patienter, beroende på läkemedlets alfaadrenerga blockerande aktiviteter. I de kliniska prövningarna med TREVICTA rapporterades ortostatisk hypotoni som biverkning hos 0,3 % av patienterna. TREVICTA ska användas med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt eller -ischemi, överledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom eller tillstånd som predisponerar för hypotoni (t.ex. dehydrering och hypovolemi).

### Kramper

TREVICTA ska användas med försiktighet till patienter med en sjukdomshistoria av kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

### Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationerna av paliperidon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion. För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  till  $< 80$  ml/min) bör doserna justeras och patienten stabiliseras med paliperidonpalmitat för injektion en gång per månad för att sedan övergå till TREVICTA. TREVICTA rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 50$  ml/min). (Se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data tillgängliga för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C). Försiktighet rekommenderas om paliperidon ges till sådana patienter.

### Äldre patienter med demens

TREVICTA har inte studerats hos äldre patienter med demens. TREVICTA rekommenderas inte för behandling av äldre patienter med demens på grund av den ökade risken för totalmortalitet and cerebrovasculära biverkningar.

Den erfarenhet som nämns nedan för risperidon anses gälla även för paliperidon.

#### *Totalmortalitet*

I en metaanalys av 17 kontrollerade kliniska prövningar framkom att äldre patienter med demens som behandlades med andra atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol, olanzapin och quetiapin, hade ökad mortalitetsrisk jämfört med placebo. Bland dem som behandlades med risperidon var mortaliteten 4 % jämfört med 3,1 % för placebo.

#### *Cerebrovasculära biverkningar*

En omkring 3 gånger så stor risk för cerebrovasculära biverkningar har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar med dementa patienter som behandlas med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol och olanzapin. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd.

### Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Läkare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av TREVICTA till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens, eftersom båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med frekventa fall.

### Priapism

Antipsykotiska läkemedel med alfaadrenerga blockerande effekter (inklusive paliperidon) har rapporterats inducera priapism. Patienter ska upplysas om att uppsöka akutsjukvård i de fall då priapism inte upphört inom 4 timmar.

### Reglering av kroppstemperatur

Rubbningar av kroppens förmåga att sänka kroppstemperaturen har associerats med antipsykotiska läkemedel. Tillbörlig försiktighet förordas när TREVICTA förskrivs till patienter som kommer att hamna i situationer som kan bidra till en höjning av kroppstemperaturen, t.ex. krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig medicinering med läkemedel med antikolinerg effekt eller dehydrering.

### Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE bör samtliga möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med TREVICTA och förebyggande åtgärder sättas in.

## Antiemetisk effekt

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

## Administrering

Försiktighet måste iakttas för att undvika oavsiktlig injektion av TREVICTA i ett blodkärl.

## Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt, t.ex. TREVICTA (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Försiktighet förordas vid förskrivning av TREVICTA tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, t.ex. antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid), antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antibiotika (t.ex. fluorokinoloner), vissa andra antipsykotiska läkemedel och vissa malariamedel (t.ex. meflokin). Denna lista är endast indikativ och inte heltäckande.

### Potential hos TREVICTA att påverka andra läkemedel

Paliperidon förväntas inte ge upphov till några kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isozymer.

Mot bakgrund av de primära CNS-effekterna hos paliperidon (se avsnitt 4.8), ska TREVICTA användas med försiktighet då det ges i kombination med andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, etc. eller alkohol.

Paliperidon kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister. Om denna kombination bedöms som nödvändig, i synnerhet i slutskedet av Parkinsons sjukdom, ska var och en av behandlingarna förskrivas i lägsta effektiva dos.

På grund av läkemedlets potential att inducera ortostatisk hypotoni (se avsnitt 4.4), kan en additiv effekt observeras när TREVICTA administreras tillsammans med andra läkemedel som har sådan potential t.ex. andra antipsykotika samt tricykliska antidepressiva läkemedel.

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



Samadministrering av orala depottabletter av paliperidon vid steady-state (12 mg en gång dagligen) med depottabletter av natriumvalproat (500 mg till 2 000 mg en gång dagligen) påverkade inte de farmakokinetiska egenskaperna hos valproat.

Inga interaktionsstudier har utförts för TREVICTA och litium, men en farmakokinetisk interaktion är inte trolig.

#### Potential hos andra läkemedel att påverka TREVICTA

Studier *in vitro* tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 i ytterst liten omfattning kan vara involverade i metabolismen av paliperidon, men det finns inga indikationer varken *in vitro* eller *in vivo* på att dessa isoenzymer spelar någon betydelsefull roll i paliperidons metabolism. Samtidig tillförsel av oralt paliperidon och paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, visade ingen kliniskt signifikant effekt på paliperidons farmakokinetik.

Samadministrering av en oral depotberedning av paliperidon en gång dagligen och karbamazepin 200 mg två gånger dagligen orsakade en minskning på ca 37 % av medelvärdet för  $C_{max}$  och AUC av paliperidon vid steady-state. Denna minskning orsakas till största delen av en ökning på 35 % av paliperidons renala clearance, vilket troligen beror på att karbamazepin inducerar renalt P-gp. En obetydlig minskning av mängden aktiv substans som utsöndras oförändrad i urinen tyder på att effekten på paliperidons CYP-metabolism eller biotillgänglighet vid samtidig administrering av karbamazepin var liten. En större minskning av plasmakoncentrationen av paliperidon skulle kunna ses vid högre doser av karbamazepin. Vid insättning av karbamazepin ska dosen av TREVICTA utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättning av karbamazepin, då dosen av TREVICTA ska utvärderas och sänkas vid behov. Hänsyn bör tas till att TREVICTA har långtidsverkande egenskaper.

Samadministrering av en enstaka dos av en oral depottablett av paliperidon 12 mg med depottabletter av natriumvalproat (två 500 mg tabletter en gång dagligen) ledde till ca 50 % ökning av paliperidons  $C_{max}$  och AUC. Detta beror troligen på ökad oral absorption. Eftersom ingen effekt på systemisk clearance observerades, förväntas inte någon signifikant interaktion mellan depottabletter av natriumvalproat och intramuskulära injektioner av TREVICTA. Denna interaktion har inte studerats med TREVICTA.

#### Samtidig användning av TREVICTA med risperidon eller med oralt paliperidon

Eftersom paliperidon är den huvudsakliga aktiva metaboliten av risperidon ska försiktighet iakttas när TREVICTA samadministreras med risperidon eller med oralt paliperidon under längre perioder. Säkerhetsdata avseende samtidig användning av TREVICTA med andra antipsykotika är begränsade.

#### Samtidig användning av TREVICTA och psykostimulantia

Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med paliperidon kan leda till extrapyramidala symtom om den ena eller båda behandlingarna förändras (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med paliperidon saknas. Intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat och oralt administrerat paliperidon var inte teratogena i djurstudier, men andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter har observerats (se avsnitt 5.3). Nyfödda som har exponerats för paliperidon under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant. TREVICTA ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Eftersom paliperidon har detekterats i plasma upp till 18 månader efter en engångsdos av TREVICTA bör hänsyn tas till de långtidsverkande egenskaperna hos TREVICTA, eftersom exponeringen med TREVICTA hos modern före och under graviditeten kan leda till biverkningar hos det nyfödda barnet.

### Amning

Paliperidon passerar över i bröstmjolk i sådan omfattning att effekter på det ammade spädbarnet är sannolika om terapeutiska doser ges till den ammande kvinnan. Eftersom paliperidon har detekterats i plasma upp till 18 månader efter administrering av en engångsdos av TREVICTA bör hänsyn tas till de långtidsverkande egenskaperna hos TREVICTA, eftersom ammade spädbarn kan utsättas för en risk även då TREVICTA administrerats långt före amningen. TREVICTA ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Vid prekliniska studier observerades inga relevanta effekter.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Paliperidon kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn (se avsnitt 4.8). Patienter ska därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet för TREVICTA har fastställts.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast observerade biverkningarna som rapporterades hos  $\geq 5\%$  av patienterna i två dubbelblinda, kontrollerade kliniska prövningar med TREVICTA var viktökning, övre luftvägsinfektion, ångest, huvudvärk, sömnlöshet och reaktion vid injektionsstället.

### Biverkningstabell

Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats för paliperidon, sorterade på frekvenskategori uppskattad från kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. Följande termer och frekvenser används: *mycket vanliga* ( $\geq 1/10$ ), *vanliga* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *mindre vanliga* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *sällsynta* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *mycket sällsynta* ( $< 1/10\ 000$ ) och *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Biverkningar				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens <sup>a</sup>
<b>Infektioner och infestationer</b>		övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, influensa	lunginflammation, bronkit, luftvägsinfektion, sinusit, cystit, öroninfektion, tonsillit, onykomykos, cellulit, subkutan abscess	ögoninfektion, akarodermatit	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			minskat antal vita blodkroppar, anemi	neutropeni, trombocytopeni, förhöjt eosinofilantal	agranulocytos
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet		anafylaktisk reaktion

<b>Endokrina systemet</b>		hyperprolaktinemi <sup>b</sup>		inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon, glukos i urinen	
<b>Metabolism och nutrition</b>		hyperglykemi, viktökning, viktminskning, minskad aptit	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemi, ökad aptit, anorexi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt blodkolesterol	diabetisk ketoacidosis, hypoglykemi, polydipsi	vattenförgiftning
<b>Psykiatriska tillstånd</b>	Sömnlöshet <sup>e</sup>	agitation, depression, ångest	sömnstörning, mani, minskad libido, nervositet, mardrömmar	katatoni, förvirring, somnambulism, känslomässig avtrubning, anorgasmi	sömnrelaterad ätstörning
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		parkinsonism <sup>c</sup> , akatisi <sup>c</sup> , sedation/somnolens, dystoni <sup>c</sup> , yrsel, dyskinesi <sup>c</sup> , tremor, huvudvärk	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural yrsel, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust, nedsatt medvetandegrad, konvulsioner <sup>e</sup> , balansstörning, koordinations-svårigheter, huvudtremor	diabeteskoma
<b>Ögon</b>			dimsyn, konjunktivit, torra ögon	glaukom, ögonrörelsestörning, ögonrullningar, fotofobi, ökat tårflöde, okulär hyperemi	floppy iris syndrome (intraoperativ)
<b>Öron och balansorgan</b>			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
<b>Hjärtat</b>		takykardi	atrioventrikulärt block, överledningsrubbningar, förlängt QT-intervall vid EKG, postural ortostatiskt takykardisyndrom, bradykardi, onormalt EKG, palpitationer	förmaksflimmer, sinusarytmi	
<b>Blodkärl</b>		hypertoni	hypotoni, ortostatisk hypotoni	lungemboli, venös trombos, flushing	ischemi
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		hosta, nästäppa	dyspné, faryngolaryngeal smärta, epistaxis	sömnapné-syndrom, lungstas, täppthet i luftvägarna, biljud, pipande och väsende andning	hyperventilering, aspirations-pneumoni, dysfoni
<b>Magtarmkanalen</b>		buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, tandvärk	bukobehag, gastroenterit, dysfagi, muntorrhet, flatulens	pankreatit, tunntarms-obstruktion, svullen tunga, feces-inkontinens, fekalom, keilit	ileus
<b>Lever och gallvägar</b>		transaminasökning	gammaglutamyl-transferasökning, leverenzymökning		Gulsot

<b>Hud och subkutan vävnad</b>			urtikaria, pruritus, utslag, alopeci, eksem, torr hud, erytem, akne	läkemedelsutslag, hyperkeratos, seborroisk dermatit, mjäll	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, angioödem, missfärgning av hud
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		muskuloskeletala smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatin-fosfokinas i blod, muskelspasmer, ledstelhet, muskelsvaghet	rabdomyolys, ledsvullnad	onormal hållning
<b>Njurar och urinvägar</b>			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>					neonatal utsättnings-syndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		amenorré	erektil dysfunktion, ejakulationsstörning, menstruationsstörning <sup>e</sup> , gynekomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta	priapism, bröstobehag, mjölkstockning, bröstförstoring, vaginal flytning	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		pyrexia, asteni, fatigue, reaktion vid injektionsstället	ansiktsödem, ödem <sup>e</sup> , ökad kroppstemperatur, onormal gång, bröstskorgssmärta, obehag i bröstskorgen, sjukdomskänsla, induration	hypotermi, frossa, törst, utsättnings-syndrom, abscess vid injektionsstället, cellulit vid injektionsstället, cysta vid injektionsstället, hematoma vid injektionsstället	minskad kroppstemperatur, nekros vid injektionsstället, sår vid injektionsstället
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			fall		

<sup>a</sup> Frekvensen för dessa biverkningar faller under kategorin ”ingen känd frekvens” eftersom de inte observerades i kliniska prövningar med paliperidonpalmitat. De härrörde antingen från spontanrapporter efter marknadsintroduktion och frekvensen kan därmed inte fastställas, eller så härrörde de från data från kliniska prövningar och/eller rapporter efter marknadsintroduktion med risperidon (oavsett beredning) eller oralt paliperidon.

<sup>b</sup> Avser ”Hyperprolaktinemi”, se nedanför.

<sup>c</sup> Avser ”Extrapyramidala symtom”, se nedanför.

<sup>d</sup> I placebo-kontrollerade kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,32 % av individer som behandlats med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad jämfört med en andel på 0,39 % i placebogruppen. Total incidens i alla kliniska prövningar var 0,65 % för alla individer som behandlats med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad.

<sup>e</sup> **Sömlöshet innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** grand mal-kramp. **Ödem innefattar:** generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem. **Menstruationsstörning innefattar:** fördröjd menstruation, oregelbunden mens, oligomenorré.

### Biverkningar noterade för beredningar med risperidon

Eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon är biverkningsprofilen för dessa läkemedel (både orala och injicerbara formuleringar) relevanta för varandra.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Anafylaktisk reaktion*

Efter marknadsintroduktionen av paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad har i sällsynta fall en anafylaktisk reaktion rapporterats hos patienter som tidigare tolererat oralt risperidon eller oralt paliperidon (se avsnitt 4.4).

### *Reaktioner vid injektionsstället*

I kliniska prövningar med TREVICTA rapporterades reaktioner vid injektionsstället som biverkning hos 5,3 % av patienterna. Inga av dessa reaktioner var allvarliga eller ledde till utsättning av läkemedlet. Baserat på provarnas bedömningar var det en avsaknad eller en mild grad av induration, rodnad och svullnad i  $\geq 95\%$  av de utvärderade fallen. Enligt patienterna var smärtan på injektionsstället baserat på en visuell analog skala låg, och intensiteten minskade med tiden.

### *Extrapyramidala symtom (EPS)*

I de kliniska prövningarna med TREVICTA rapporterades akatysi, dyskinesi, dystoni, parkinsonism och tremor hos 3,9 %, 0,8 %, 0,9 %, 3,6 % respektive 1,4 % av patienterna.

Extrapyramidala symtom (EPS) inkluderade en poolad analys av följande termer: parkinsonism (inkluderar extrapyramidal störning, extrapyramidala symtom, on/off-fenomen, Parkinsons sjukdom, akut akinesi, salivhypersekretion, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelstelhet, akinesi, nackstelhet, muskelrigiditet, parkinsonistisk gång, onormal glabellarreflex och parkinsonistisk vilotremor), akatysi (inkluderar akatysi, rastlöshet, hyperkinesi och restless legs-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, korea, motorisk störning, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni (innefattar dystoni, cervixspasm, emprostotonus, okulogyrisk kris, oromandibulär dystoni, risus sardonius, stelkramp, hypertoni, tortikollis, ofrivilliga muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, spasm i ansiktet, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurotonus, tungspasm och trismus) och tremor.

### *Viktökning*

I den randomiserade långtids- och utsättningsstudien rapporterades en onormal viktökning på  $\geq 7\%$  från den dubbelblinda baslinjen till den dubbelblinda slutpunkten för 10 % av patienterna i TREVICTA-gruppen och 1 % av patienterna i placebogruppen. Omvänt sågs en onormal viktminskning ( $\geq 7\%$ ) från den dubbelblinda baslinjen till den dubbelblinda slutpunkten för 1 % av patienterna i TREVICTA-gruppen och 8 % av patienterna i placebogruppen. De genomsnittliga viktförändringarna från den dubbelblinda baslinjen till den dubbelblinda slutpunkten var +0,94 kg för TREVICTA-gruppen och -1,28 kg för placebogruppen.

### *Hyperprolaktinemi*

Under den dubbelblinda fasen i den randomiserade långtids- och utsättningsstudien noterades förhöjda prolaktinnivåer över referensintervallet ( $> 13,13$  ng/ml hos män och  $> 26,72$  ng/ml hos kvinnor) hos en högre andel män och kvinnor i TREVICTA-gruppen än i placebo-gruppen (9 % mot 3 % respektive 5 % mot 1 %). I TREVICTA-gruppen var den genomsnittliga förändringen från den dubbelblinda baslinjen till den dubbelblinda slutpunkten +2,90 ng/ml för män (mot -10,26 ng/ml i placebogruppen) och +7,48 ng/ml för kvinnor (mot -32,93 ng/ml i placebogruppen). En kvinna (2,4 %) i TREVICTA-gruppen fick amenorré som biverkning, medan inga potentiellt prolaktinrelaterade biverkningar noterades bland kvinnorna i placebogruppen. Det fanns inga potentiellt prolaktinrelaterade biverkningar bland männen i någon av grupperna.

### Klasseffekter

QT-förlängning, ventrikelytmier (ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi), plötslig oförklarad död, hjärtstopp och torsade de pointes kan uppträda vid behandling med antipsykotika.

Fall av venös tromboembolism, inkluderande fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats för antipsykotiska läkemedel (med okänd frekvens).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

I allmänhet är de tecken och symtom som kan förväntas, de som orsakas av att paliperidons kända farmakologiska effekter blir för stora, dvs. dåsighet och sedering, takykardi och hypotoni, QT-förlängning samt extrapyramidala symtom. Torsade de pointes och ventrikelflimmer har rapporterats för en patient i samband med överdosering av oralt paliperidon. I fråga om akut överdosering ska man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

### Behandling

Man ska även väga in läkemedlets långtidsverkande egenskaper och paliperidons långa elimineringshalveringstid när man tar ställning till patientens behandlingsbehov och återhämtning. Det finns ingen specifik antidot för paliperidon. Generella understödjande åtgärder ska sättas in. Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation.

Kardiovaskulär övervakning ska påbörjas omedelbart och ska innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

### Verkningsmekanism

Paliperidon är en selektiv blockerare av monoamineffekter och har farmakologiska egenskaper som skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptika. Paliperidon binder starkt till serotonerga 5-HT<sub>2</sub>- och dopaminerga D<sub>2</sub>-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa-1-adrenerga receptorer och, i mindre utsträckning, H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa-2-adrenerga receptorer. Den farmakologiska aktiviteten hos (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon är kvalitativt och kvantitativt likartad.

Paliperidon är inte bundet till kolinerga receptorer. Även om paliperidon är en stark D<sub>2</sub>-antagonist, vilket anses mildra symtomen på schizofreni, orsakar medlet mindre katalepsi och försämrar de motoriska funktionerna i mindre utsträckning än traditionella neuroleptika. Dominerande central serotoninantagonism kan minska paliperidons tendens att orsaka extrapyramidala biverkningar.

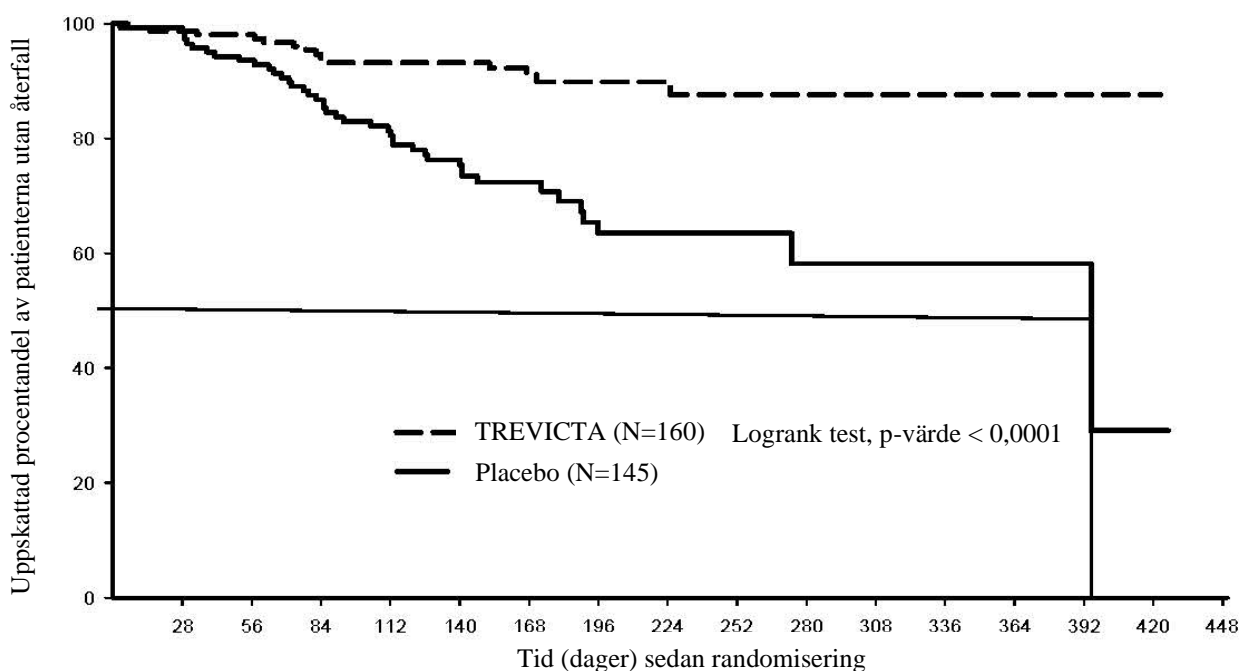
### Klinisk effekt

Effekten av TREVICTA för underhållsbehandling av schizofreni hos patienter som har fått adekvat behandling med en paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad under minst fyra månader och de sista två doserna med samma styrka utvärderades i en randomiserad, dubbelblind,

placebokontrollerad långtids- och utsättningsstudie samt en dubbelblind, non-inferiority långtidsstudie med aktiv kontroll. I båda studierna baserades det primära resultatet på återfall.

I den randomiserade långtids- och utsättningsstudien deltog 506 vuxna patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni i en oblindad övergångsfas och behandlades med flexibla doser av paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad som administrerades i delta- eller gluteusmuskeln (50-150 mg) under 17 veckor (med dosjusteringar under veckorna 5 och 9). Sammanlagt 379 patienter fick sedan en engångsdos TREVICTA i antingen delta- eller gluteusmuskeln i en oblindad stabiliseringsfas (dosen var 3,5 gånger större än den senaste dosen paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad). Patienterna som ansågs vara kliniskt stabila i slutet av den 12 veckor långa stabiliseringsfasen randomiserades sedan 1:1 till TREVICTA eller placebo i en dubbelblind fas med variabel varaktighet (dosen TREVICTA var samma som den senaste dosen som erhöles under stabiliseringsfasen; denna dos fixerades för hela dubbelblindfasen). Under perioden randomiserades 305 symtomatiskt stabila patienter för att fortsätta behandling med TREVICTA (n = 160) eller placebo (n = 145) fram till återfall, tidig utsättning eller studiens slut. Den primära effektvariabeln var tid till första återfall. Studien avbröts på grund av en i förväg planerad interimanalys som genomfördes när 283 patienter hade randomiserats och 42 återfall hade observerats.

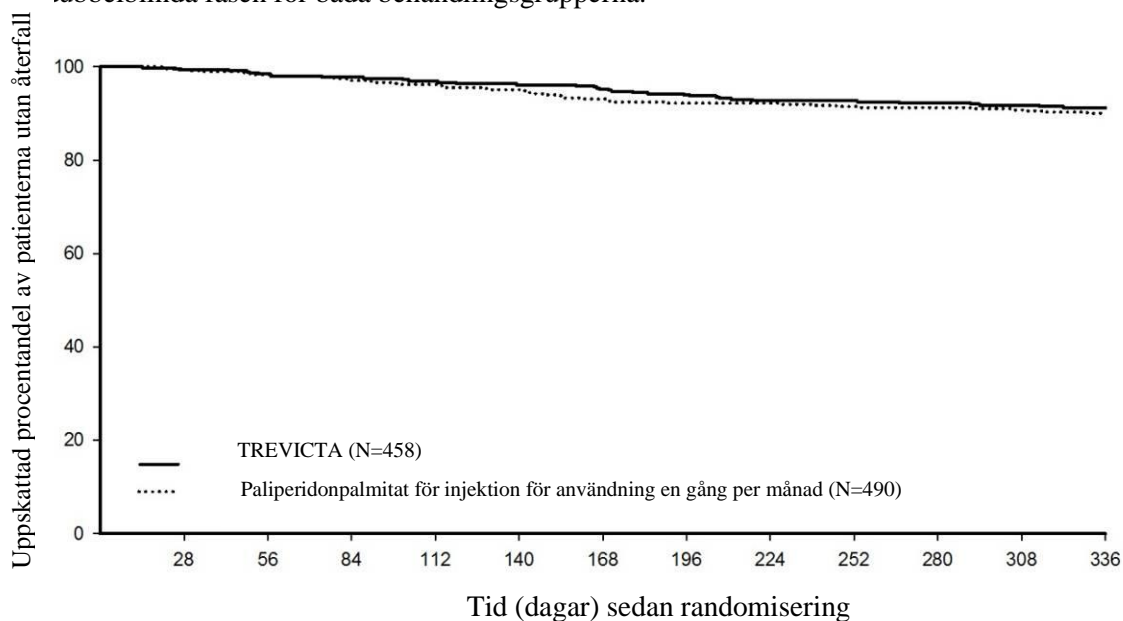
Baserat på den finala analysen (N = 305), hade 42 patienter (29,0 %) i placebogruppen och 14 patienter (8,8 %) i TREVICTA-gruppen fått ett återfall under den dubbelblinda fasen. Riskkvoten var 3,81 (95 % KI: 2,08, 6,99) och indikerar 74 % minskning av återfallsrisken med TREVICTA jämfört med placebo. Ett Kaplan Meier diagram av tid till återfall per behandlingsgrupp redovisas i figur 1. Det var en signifikant skillnad ( $p < 0,0001$ ) mellan de två behandlingsgrupperna i tid till återfall till fördel för TREVICTA. Tiden till återfall i placebogruppen (median 395 dagar) var signifikant kortare än för TREVICTA-gruppen (medianvärdet kunde inte fastställas på grund av den låga andelen patienter med återfall [8,8 %]).



Figur 1: Kaplan-Meier-diagram av tid till återfall – final analys

I non-inferiority-studien deltog 1 429 akut sjuka patienter (baslinje genomsnittlig totalpoäng för PANSS: 85,7), som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni, i en oblindad fas och behandlades med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad i 17 veckor. Dosen kunde justeras (dvs. 50 mg, 75 mg, 100 mg eller 150 mg) vid injektionerna vecka 5 och 9, och injektionsstället kunde vara deltamuskeln eller gluteusmuskeln. För patienter som uppfyllde randomiseringskriterierna vid vecka 14 och 17 randomiserades 1 016 patienter i förhållandet 1:1 till att antingen fortsätta med månatliga injektioner av paliperidonpalmitat för injektion för användning

en gång per månad eller byta till TREVICTA med 3,5 gånger dosen av paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad i vecka 9 och 13 i 48 veckor. Patienter fick TREVICTA en gång var 3:e månad och placebo för injektion under de andra månaderna för att hålla studien blind. Det primära effektmåttet i studien var den procentandel av patienterna som inte hade fått återfall i slutet av den 48 veckor långa dubbelblinda fasen baserat på Kaplan-Meier-uppskattningen för 48 veckor (TREVICTA: 91,2 %, paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad: 90,0 %). Mediantiden för återfall kunde inte uppskattas för någon av grupperna på grund av den låga andelen patienter med återfall. Skillnaden (95 % KI) mellan behandlingsgrupperna var 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %), vilket uppfyller kriteriet för non-inferiority baserat på en marginal på -10 %. Därmed var behandlingen med TREVICTA non-inferior jämfört med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad. Förbättringarna i funktion, uppmätta med skalan *Personal and Social Performance* (PSP), vilka observerades under den oblindade stabiliseringsfasen, bibehölls under den dubbelblinda fasen för båda behandlingsgrupperna.



Figur 2: Kaplan-Meier-diagram av tid till återfall som jämför TREVICTA med paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad

Effektresultaten var överensstämmande i alla populationernas undergrupper (kön, ålder och etnicitet) i båda studierna.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TREVICTA för alla grupper av den pediatrika populationen för schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption och distribution

På grund av den extremt låga vattenlösligheten upplöses formuleringen för användning var 3:e månad av paliperidonpalmitat långsamt efter en intramuskulär injektion, innan det hydrolyseras till paliperidon och tas upp av den systemiska cirkulationen. Frisättningen av den aktiva substansen startar så tidigt som dag 1 och varar så länge som 18 månader.

De data som presenteras i detta stycke är baserade på en farmakokinetisk populationsanalys. Efter en intramuskulär engångsdos av TREVICTA stiger plasmakoncentrationerna av paliperidon gradvis för att nå den högsta plasmakoncentrationen vid en median  $T_{max}$  på 30-33 dagar. Efter intramuskulär



injektion av TREVICTA i doser på 175-525 mg i deltamuskeln observerades i genomsnitt ett 11-12 % högre  $C_{max}$  jämfört med injektion i gluteusmuskeln. TREVICTAs frisättningsprofil samt dosregimen gör att terapeutiska koncentrationer kan upprätthållas över tid. Den totala paliperidonexponeringen efter TREVICTA-administrering var dosproportionell över dosintervallet 175-525 mg, och ungefärligen dosproportionell för  $C_{max}$ . Medelvärdet vid steady-state för förhållandet mellan högsta och lägsta koncentration för en TREVICTA-dos var 1,6 efter administrering i gluteusmuskeln och 1,7 efter administrering i deltamuskeln.

Plasmaproteinbindningsgraden för racemiskt paliperidon är 74 %.

Efter administrering av TREVICTA interkonverterar (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon och når ett förhållande mellan AUC (+) och (-) på ungefär 1,7-1,8.

### Metabolism och eliminering

I en studie med oral  $^{14}C$ -märkt paliperidon med omedelbar frisättning där en vecka efter administrering av en oral engångsdos på 1 mg  $^{14}C$ -märkt paliperidon med omedelbar frisättning hade 59 % av dosen utsöndrats oförändrad i urinen, vilket visar att paliperidon inte metaboliseras i levern i någon större utsträckning. Ungefär 80 % av den tillförda radioaktiviteten återfanns i urinen och 11 % i feces. Fyra metabola vägar har identifierats *in vivo*, men ingen av dem svarar för mer än 10 % av dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering och bensisoxazolklyvning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns inga belägg *in vivo* för att dessa isoenzymer spelar någon betydande roll för paliperidons metabolism. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga märkbara skillnader i skenbar clearance av paliperidon efter administrering av oralt paliperidon mellan snabba och långsamma metaboliserare av CYP2D6-substrat. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att paliperidon inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5.

*In vitro*-studier har visat att paliperidon är ett P-gp-substrat och en svag hämmare av P-gp i höga koncentrationer. Inga *in vivo*-data finns att tillgå och den kliniska relevansen är inte känd.

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys varierade medianvärdet av halveringstid för paliperidon efter administrering av TREVICTA i dosintervallet 175-525 mg från 84 till 95 dagar efter injektioner i deltamuskeln, och 118-139 dagar efter injektioner i gluteusmuskeln.

### Långtidsverkande paliperidonpalmitat för injektion för användning var 3:e månad jämfört med andra formuleringar av paliperidon

TREVICTA har utformats för att frisätta paliperidon under en 3-månadersperiod medan paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad administreras månatligen. TREVICTA administreras i doser som är 3,5 gånger högre än motsvarande dos paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad (se avsnitt 4.2), och ger en paliperidonexponering som liknar den som uppnås med motsvarande månatliga doser av paliperidonpalmitat för injektion för användning en gång per månad samt motsvarande doser paliperidon depottabletter en gång per dag. Exponeringsintervallet för TREVICTA ligger inom exponeringsintervallet för de godkända dosstyrkorna för paliperidon depottabletter.

### Nedsatt leverfunktion

Paliperidon metaboliseras inte i någon större utsträckning i levern. Även om TREVICTA inte har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. I en studie av oralt paliperidon hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) noterades liknande plasmakoncentrationer av fritt paliperidon som hos friska individer. Paliperidon har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

### Nedsatt njurfunktion

TREVICTA har inte studerats systematiskt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Distribution av en enstaka oral dos paliperidon 3 mg depottablett studerades hos individer med varierande grad av njurfunktion. Eliminationen av paliperidon minskade med minskande beräknad kreatininclearance. Totalclearance av paliperidon var minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion med i genomsnitt 32 % vid lätt (kreatininclearance [CrCl] = 50 till < 80 ml/min), 64 % vid måttligt (CrCl = 30 till < 50 ml/min) och 71 % vid gravt (CrCl = 10 till < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, vilket motsvarar en genomsnittlig ökning av exponering ( $AUC_{inf}$ ) på 1,5, 2,6 respektive 4,8 gånger jämfört med hos friska individer.

### Äldre

Farmakokinetisk populationsanalys visade inte på några åldersrelaterade skillnader i farmakokinetik.

### Kroppsmasseindex (BMI)/kroppsvikt

Lägre  $C_{max}$  observerades hos överviktiga och obesa patienter. Vid synbart steady-state med TREVICTA noterades liknande lägsta koncentrationer hos normalviktiga, överviktiga och obesa patienter.

### Etnicitet

Farmakokinetisk populationsanalys visade inte på några etnicitetsrelaterade skillnader i farmakokinetik.

### Kön

Farmakokinetisk populationsanalys visade inte på några könsrelaterade skillnader i farmakokinetik.

### Rökstatus

Baserat på *in vitro*-studier där man använt humana leverenzymen utgör paliperidon inte något substrat för CYP1A2, varför rökning inte bör ha någon effekt på paliperidons farmakokinetik. Rökningens effekt på paliperidons farmakokinetik studerades inte för TREVICTA. En farmakokinetisk populationsanalys baserad på data med orala depottabletter av paliperidon visade något lägre exponering för paliperidon hos rökare jämfört med icke-rökare. Det är dock osannolikt att denna skillnad skulle vara av klinisk relevans.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier av allmäntoxicitet efter intramuskulära injektioner av paliperidonpalmitat (formuleringen för användning en gång per månad) och oralt administrerat paliperidon hos råttor och hundar visade i huvudsak farmakologiska effekter, såsom sedering och prolaktinmedierade effekter på bröstkörtlar och genitalier. Hos djur som behandlades med paliperidonpalmitat observerades inflammatoriska reaktioner vid det intramuskulära injektionsstället. Enstaka abscesser observerades.

I reproduktionsstudier på råttor med oralt risperidon, vilket i stor utsträckning omvandlas till paliperidon hos råttor och människor, sågs minskad födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Inga embryotoxiska effekter eller missbildningar har observerats efter intramuskulär administrering av paliperidonpalmitat till dräktiga råttor upp till den högsta dosen (160 mg/kg/dag), vilket motsvarar 2,2 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 525 mg. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman.

Paliperidonpalmitat och paliperidon var inte gentoxiska. I karcinogenicitetsstudier med oralt risperidon hos råttor och möss observerades öknings av hypofysadenom (mus), endokrina

pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurarterna). Den karcinogena potentialen av intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat utvärderades i råttor. Det förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenokarcinom hos råtthonor vid doserna 10, 30 och 60 mg/kg/månad. Hos råtthanar förelåg en statistiskt signifikant ökning av bröstkörteladenom och -karcinom vid doserna 30 och 60 mg/kg/månad, vilket motsvarar 0,6 respektive 1,2 gånger exponeringsnivån hos människor som får den högsta rekommenderade dosen på 525 mg. Dessa tumörer kan relateras till förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i termer av risker för människor är inte känd.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20  
Polyetylen glykol 4 000  
Citronsyramonohydrat  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

2 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

175 mg

0,88 ml suspension i en förfylld spruta (cyklisk olefin-sampolymer) med kolvpropp, backstopp och ändpropp (brombutylgummi) med en tunnväggig 22 G, 1½ tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 38,1 mm) och en tunnväggig 22 G, 1 tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 25,4 mm).

263 mg

1,32 ml suspension i en förfylld spruta (cyklisk olefin-sampolymer) med kolvpropp, backstopp och ändpropp (brombutylgummi) med en tunnväggig 22 G, 1½ tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 38,1 mm) och en tunnväggig 22 G, 1 tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 25,4 mm).

350 mg

1,75 ml suspension i en förfylld spruta (cyklisk olefin-sampolymer) med kolvpropp, backstopp och ändpropp (brombutylgummi) med en tunnväggig 22 G, 1½ tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 38,1 mm) och en tunnväggig 22 G, 1 tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 25,4 mm).

525 mg

2,63 ml suspension i en förfylld spruta (cyklisk olefin-sampolymer) med kolvpropp, backstopp och ändpropp (brombutylgummi) med en tunnväggig 22 G, 1½ tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 38,1 mm) och en tunnväggig 22 G, 1 tum säkerhetskanyl (0,72 mm x 25,4 mm).

Förpackningsstorlekar:

Förpackningen innehåller 1 förfylld spruta och 2 kanyler.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Fullständiga anvisningar för användning och hantering av TREVICTA finns i bipacksedeln (se *Information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal*).

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 december 2014  
Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

05/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.