

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TREVICTA 175 mg injektioneste, depotsuspensio  
TREVICTA 263 mg injektioneste, depotsuspensio  
TREVICTA 350 mg injektioneste, depotsuspensio  
TREVICTA 525 mg injektioneste, depotsuspensio

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

175 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 273 mg paliperidonipalmitaattia, mikä vastaa 175 mg:aa paliperidonia.

263 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 410 mg paliperidonipalmitaattia, mikä vastaa 263 mg:aa paliperidonia.

350 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 546 mg paliperidonipalmitaattia, mikä vastaa 350 mg:aa paliperidonia.

525 mg injektioneste, depotsuspensio

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 819 mg paliperidonipalmitaattia, mikä vastaa 525 mg:aa paliperidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, depotsuspensio

Suspensio on valkoista tai luonnonvalkoista. Suspension pH on neutraali (noin 7,0).

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

TREVICTA on kerran kolmessa kuukaudessa annettava injektiooliuos, joka on tarkoitettu skitsofrenian ylläpitohoitoon aikuispotilaille, kun potilaan tila on kliinisesti vakaa kerran kuukaudessa injektiona annetulla paliperidonipalmitaatilla (ks. kohta 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Potilas voi siirtyä TREVICTA-hoitoon, jos hoitotasapaino kerran kuukaudessa injektiona annetulla paliperidonipalmitaatilla on ollut riittävän hyvä vähintään neljän kuukauden ajan eikä annosta ole tarpeen muuttaa.

TREVICTA-hoito pitää aloittaa kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin hoito-ohjelman mukaisen seuraavan annoksen antoajankohtana ( $\pm 7$  päivää). TREVICTA-annoksen pitää perustua aiempaan kerran kuukaudessa annettuun paliperidonipalmitaattiannokseen siten, että käytetään 3,5-kertaista annosta seuraavan taulukon mukaisesti:

**TREVICTA-annokset potilaille, jotka ovat riittävässä hoitotasapainossa kerran kuukaudessa injektiona annettavalla paliperidonipalmitaattilla**

| <b>Jos kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin viimeisin annos on</b> | <b>Aloita TREVICTA-hoito seuraavalla annoksella</b> |
|--|---|
| 50 mg  | 175 mg  |
| 75 mg  | 263 mg  |
| 100 mg   | 350 mg  |
| 150 mg   | 525 mg  |

TREVICTA-valmisteella ei ole kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin annosta 25 mg vastaavaa annosta, koska sitä ei tutkittu.

TREVICTA-injektioita pitää antaa ensimmäisen TREVICTA-annoksen jälkeen lihakseen kerran kolmessa kuukaudessa ( $\pm$  2 viikkoa, ks. myös kohta Annoksen unohtuminen).

TREVICTA-annosta voidaan tarvittaessa muuttaa kerran kolmessa kuukaudessa 175–525 mg:n annosmuutoksin potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja hoidon tehon mukaan. Koska TREVICTA on pitkävaikutteinen valmiste, potilaan vaste annosmuutokseen saattaa olla havaittavissa vasta usean kuukauden kuluttua (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on edelleen oireita, ne pitää hoitaa kliinisen käytännön mukaisesti.

*Siirtyminen muista psykoosilääkevalmisteista*

TREVICTA on tarkoitettu potilaiden hoitoon vasta sen jälkeen, kun potilaan hoitotasapaino kerran kuukaudessa injektiona annettavalla paliperidonipalmitaattilla on ollut riittävän hyvä vähintään neljän kuukauden ajan.

*Siirtyminen TREVICTA-hoidosta muiden psykoosilääkevalmisteiden käyttöön*

Jos TREVICTA-hoito lopetetaan, sen pitkäkestoinen vaikutus on otettava huomioon.

*Siirtyminen TREVICTA-hoidosta kerran kuukaudessa injektiona annettavaan paliperidonipalmitaattiin*

Siirryttäessä TREVICTA-hoidosta kerran kuukaudessa injektiona annettavaan paliperidonipalmitaattiin, kerran kuukaudessa annettava paliperidonipalmitaatti pitää antaa seuraavan TREVICTA-annoksen antoajankohtana 3,5-kertaa pienempänä annoksena seuraavan taulukon mukaisesti. Kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin valmisteyhteenvedossa mainittu aloitusannostus ei ole tarpeen. Kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin käyttämistä pitää sen jälkeen jatkaa kuukauden välein, kuten sen valmisteyhteenvedossa kuvataan.

**Kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin annokset TREVICTA-hoidosta siirtyville potilaille**

| <b>Jos viimeinen TREVICTA-annos on</b> | <b>Aloita kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonin käyttö kolmen kuukauden kuluttua seuraavina annoksina</b> |
|--|--|
| 175 mg                                 | 50 mg  |
| 263 mg                                 | 75 mg  |
| 350 mg                                 | 100 mg   |
| 525 mg                                 | 150 mg   |

*Siirtyminen TREVICTA-hoidosta suun kautta päivittäin otettavien paliperidonidepottablettien käyttöön*

Siirryttäessä TREVICTA-hoidosta paliperidonidepottablettien käyttöön päivittäin otettavien paliperidonidepottablettien käyttö pitää aloittaa kolmen kuukauden kuluttua viimeisestä TREVICTA-annoksesta. Sen jälkeen hoitoa jatketaan ottamalla paliperidonidepottabletteja seuraavassa taulukossa kuvatulla tavalla. Seuraavassa taulukossa esitetään suositellut annosmuutokset, jotta hoitotasapainossa

eri TREVICTA-annoksilla olevat potilaat saavat paliperidonidepottableteista samankaltaisen paliperidonialtistuksen.

#### TREVICTA-hoidosta siirtyvien potilaiden paliperidonidepottablettiannos\*

| Viimeinen<br>TREVICTA-annos<br>(viikko 0) | Viikkoa viimeisestä TREVICTA-annoksesta                      |  |                     |
|---|--|--|---------------------|
|   | Viikosta 12<br>viikkoon 18 (nämä<br>viikot mukaan<br>lukien) | Viikosta 19<br>viikkoon 24 (nämä<br>viikot mukaan<br>lukien) | Viikosta 25 lähtien |
|   | Päivittäinen paliperidonidepottablettiannos                  |  |                     |
| 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               |

\* Kaikki kerran vuorokaudessa otettavat paliperidonidepottablettiannokset pitää määrittää kullekin potilaalle yksilöllisesti, ja siinä pitää ottaa huomioon mm. syy hoidon vaihtamiseen, vaste aiempaan paliperidonihoidoon, psykoottisten oireiden vaikeusaste ja alttius haittavaikutuksille.

#### Annoksen unohtuminen

##### Annosten välinen aika

TREVICTA-injektio pitää antaa kerran kolmessa kuukaudessa. Jotta TREVICTA-annoksen unohtuminen voidaan välttää, injektio voidaan antaa potilaalle enintään kaksi viikkoa ennen kolmen kuukauden antoajankohtaa tai kaksi viikkoa kyseisen ajankohdan jälkeen.

#### Annoksen unohtuminen

| Jos hoitoaikataulun mukainen annos unohtuu ja viimeisimmästä annoksesta kulunut aika on | Toimenpide   |
|---|--|
| > 3,5 kuukautta, mutta enintään 4 kuukautta   | Injektio pitää antaa mahdollisimman pian, ja sen jälkeen jatketaan injektioiden antamista kolmen kuukauden välein.   |
| 4–9 kuukautta   | Noudata seuraavassa taulukossa esitettyä suositusta hoidon aloittamisesta uudelleen.   |
| > 9 kuukautta   | Aloita hoito uudelleen kerran kuukaudessa injektiona annettavalla paliperidonipalmitaattilla sen valmisteyhteenvedossa kuvatulla tavalla. TREVICTA-hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun potilaan hoitotasapaino on ollut riittävän vakaa vähintään neljän kuukauden ajan kerran kuukaudessa injektiona annettulla paliperidonipalmitaattilla. |

#### Hoidon aloittaminen uudelleen, kun TREVICTA-hoidon unohtumisesta on kulunut 4–9 kuukautta

| Jos viimeinen TREVICTA-annos oli | Anna kerran kuukaudessa injektiona annettavaa paliperidonipalmitaattia kaksi annosta viikon välein (hartialihakseen) |         | Anna sen jälkeen TREVICTA-injektio (joko hartia <sup>a</sup> tai pakaralihakseen) |
|----------------------------------|--|---------|---|
|                                  | Päivä 1  | Päivä 8 | 1 kuukausi päivän 8 jälkeen   |
| 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> Ks. myös Lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut tiedot injektioneulan valinnasta painon perusteella hartiaan annettavaa pistosta varten.

## Erityiset potilasryhmät

### *Iäkkäät*

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole osoitettu.

TREVICTA-injektioiden suositusannostus iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on yleensä sama kuin nuoremmille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt, ks. munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevat annostussuositukset jäljempänä kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

TREVICTA-valmistetta ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50 - < 80$  ml/min), annosta pitää säätää ja potilaan tila pitää vakauttaa kerran kuukaudessa injektiona annettavalla paliperidonipalmitaatilla, minkä jälkeen siirrytään TREVICTA-hoitoon.

TREVICTA-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma  $< 50$  ml/min).

### *Maksan vajaatoiminta*

TREVICTA-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Tämä perustuu suun kautta annettavasta paliperidonista saatuun kokemukseen. Koska paliperidonin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole tutkittu, tämän potilasryhmän hoidossa suositellaan varovaisuutta. (Ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

TREVICTA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

TREVICTA on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen. Sitä ei saa antaa minkään muun antoreitin kautta. Injektion antaa aina terveydenhuollon ammattilainen vain täysinä kerta-annoksina. Valmistetta injisoidaan hitaasti syvälle hartia- tai pakaralihakseen. Antopaikan vaihtamista pakaralihaksesta hartialihakseen (tai päinvastoin) seuraavia injektioita annettaessa on syytä harkita, jos antopaikassa esiintyy epämiellyttäviä tuntemuksia (ks. kohta 4.8).

TREVICTA-valmisteen saa antaa vain TREVICTA-pakkauksen sisältämällä neuloilla (*thin wall*). TREVICTA-valmistetta ei saa antaa kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin pakkaukseen sisältyvillä neuloilla eikä muilla kaupan olevilla neuloilla (ks. *Tiedot lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille*).

Esitetyt ruiskun sisältö pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti, ettei siinä ole vierashiukkasia eikä värimuutoksia havaittavissa. **On tärkeää ravistaa ruiskua voimakkaasti rennolla ranteella ruiskun kärki ylöspäin suunnattuna vähintään 15 sekunnin ajan, jotta varmistetaan homogeeninen suspensio. TREVICTA pitää antaa 5 minuutin kuluessa ravistamisesta.** Jos ravistamisesta kuluu yli 5 minuuttia, ravista ruiskua uudelleen voimakkaasti vähintään 15 sekunnin ajan, jotta lääkevalmiste sekoittuu uudelleen suspensioksi. (Ks. *Tiedot lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille*).

#### *Anto hartialihakseen*

Sopiva neulakoko TREVICTA-injektion antamiseen hartialihakseen määräytyy potilaan painon mukaan.

- Jos potilaan paino on  $\geq 90$  kg, käytettävä neulakoko (*thin wall*) on 1½", 22G (0,72 mm x 38,1 mm).
- Jos potilaan paino on  $< 90$  kg, käytettävä neulakoko (*thin wall*) on 1", 22G (0,72 mm x 25,4 mm).

Injektio annetaan hartialihaksen keskiosaan. Hartialihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin hartialihakseen.

#### *Anto pakaralihakseen*

TREVICTA-valmistetta pakaralihakseen annettaessa käytettävä neulakoko (*thin wall*) on 1½", 22G (0,72 mm x 38,1 mm) potilaan painosta riippumatta. Injektio annetaan pakaralihaksen ylä-ulkoneljännekseen. Pakaralihakseen annettavat pistokset on annettava vuorotellen kumpaankin pakaralihakseen.

#### *Annon keskeytyminen*

Jotta TREVICTA-injektion annon keskeytyminen voidaan välttää, esitäytettyä ruiskua pitää ravistaa voimakkaasti vähintään 15 sekunnin ajan enintään 5 minuuttia ennen sen antoa, jotta varmistetaan homogeeninen suspensio (ks. *Tiedot lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille*).

Jos annoksen injisoiminen kuitenkin jää kesken, ruiskuun jäljelle jäävää annosta ei saa injisoida uudelleen eikä uutta annosta saa antaa, koska annoksen todellisuudessa annettua osuutta on vaikea arvioida. Potilasta pitää seurata tarkoin ja hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla seuraavaan hoitoaikataulun mukaiseen kolmen kuukauden välein annettavaan TREVICTA-injektioon saakka.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, risperidonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Käyttö potilaan akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon

TREVICTA-valmistetta ei saa käyttää akuutin agitaatiotilan tai vaikea-asteisen psykoottisen tilan hoitoon, kun oireet on saatava nopeasti hallintaan.

#### QT-aika

Paliperidonihoitoon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä tai jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

Malignia neuroleptioireyhtymää on ilmoitettu paliperidonin käytön yhteydessä. Sen tyypillisiä oireita ovat kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja kohonnut seerumin kreatiini fosfokinaasipitoisuus. Kliinisenä löydöksenä voi lisäksi ilmetä myoglobiuriaa (rabdomyolyyysi) ja äkillistä munuaisten vajaatoimintaa. Jos potilaalle ilmaantuu maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai löydöksiä, paliperidonihoito on lopetettava. TREVICTA-valmisteen pitkä vaikutusaika on otettava huomioon.

### Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet

Dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käyttöön on liittynyt tardiivin dyskinesian kehittymistä. Tardiiville dyskinesialle on tyypillistä erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, kaikkien antipsykoottien, myös paliperidonin, käytön lopettamista on harkittava. TREVICTA-valmisteen pitkä vaikutusaika on otettava huomioon.

Hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyyliifenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkettä säädettyä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

### Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu paliperidonin käytön yhteydessä. Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellinen pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana. TREVICTA-hoidon lopettamista on harkittava veren valkosolumäärän kliinisesti merkitykselliseen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten oireiden ilmaantuessa, kun potilaalla ei ole muita tällaista aiheuttavia tekijöitä. Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava tarkasti kuumeen ja muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä  $< 1 \times 10^9/l$ ), TREVICTA-hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka. TREVICTA-valmisteen pitkä vaikutusaika on otettava huomioon.

### Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireitä voi esiintyä, vaikka potilas olisi aikaisemmin sietänyt suun kautta otettavaa risperidonia tai suun kautta otettavaa paliperidonia (ks. kohta 4.8).

### Hyperglykemia ja diabetes mellitus

Paliperidonihoitoa aikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetes mellitusta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista sekä diabeettista koomaa ja ketoasidoosia. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. TREVICTA-hoitoa saavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (kuten polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetes mellitusta sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

### Painon nousu

TREVICTA-hoidon yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

### Käyttö potilaille, joilla on prolaktiini-riippuvaisia kasvaimia

Kudosviljelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintarauhaskasvainten solujen kasvua. Vaikka tähän astisissa kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole osoitettu tällä olevan selvää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön, potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos tällä on merkitystä potilaan aiempien sairauksien suhteen. Paliperidonihoitoa on oltava varovainen, jos potilaalla on kasvain, joka saattaa olla prolaktiini-riippuvainen.

### Ortostaattinen hypotensio

Paliperidoni saattaa aiheuttaa joillekin potilaille ortostaattista hypotensiota alfareseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi. TREVICTA-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 0,3 % potilaista raportoi ortostaattiseen hypotensioon liittyneen haittavaikutuksen. TREVICTA-valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai iskemia, johtumishäiriöt), aivoverenkiertosairautta tai jos potilaalla on matalalle verenpaineelle altistava tila (esim. nestehukka ja hypovolemia).

### Kouristuskohtaukset

TREVICTA-hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman paliperidonipitoisuudet ovat suurentuneet. Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50 - < 80$  ml/min), annosta pitää säätää ja potilaan tila pitää vakauttaa kerran kuukaudessa injektiona annettavalla paliperidonipalmitaatilla, minkä jälkeen siirrytään TREVICTA-hoitoon. TREVICTA-hoitoa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma  $< 50$  ml/min). (Ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (Child–Pugh-luokka C) ei ole tietoja. Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia annetaan tälle potilasryhmälle.

### Iäkkäät dementiapotilaat

TREVICTA-valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. TREVICTA-hoitoa ei suositella iäkkäille dementiapotilaille suurentuneen kokonaiskuolleisuuden ja aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten riskin vuoksi.

Jäljempänä esitetyn risperidonia koskevan kokemuksen katsotaan pätevän myös paliperidoniin.

### *Kokonaiskuolleisuus*

Meta-analyysi 17 kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoitti, että muilla atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, aripipratsolilla, olantsapiinilla ja ketiapiinilla, hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuusriski oli suurentunut lumelääkehoitoon verrattuna. Risperidonihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuus oli 4 % verrattuna 3,1 %:iin lumelääkettä saaneista.

### *Aivoverisuoniin kohdistuvat haittavaikutukset*

Joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden, kuten risperidonin, aripipratsolin ja olantsapiinin, on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverisuoniin kohdistuvien haittavaikutusten riskin noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta.

### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin on punnittava riskejä hyötyihin nähdessä määrätessään TREVICTA-hoidon Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville, koska kummallakin potilasryhmällä malignin neuroleptioireyhtymän riski saattaa olla suurentunut ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt. Tämä lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena ja siitä aiheutuvina toistuvina kaatumisina sekä ekstrapyramidaalioireina.

### Priapismi

Alfareseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden (myös paliperidonin) on ilmoitettu aiheuttavan priapismia. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos priapismin oireet eivät häviä 4 tunnin kuluessa.

### Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä TREVICTA-valmistetta potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen lääkitys antikolinergisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla tai altistuminen nestehukalle.

### Laskimoveritulppa

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotulpan riskitekijöitä, joten kaikki laskimoveritulpan riskitekijät on selvitettävä ennen TREVICTA-hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

### Antiemeettinen vaikutus

Prekliinisissä tutkimuksissa paliperidonilla havaittiin antiemeettistä vaikutusta. Tällainen vaikutus saattaa peittää ihmisellä tiettyjen lääkkeiden yliannoksen tai joidenkin sairauksien, kuten suolitukoksen, Reyen oireyhtymän ja aivokasvaimen, oireet ja löydökset.

### Anto

TREVICTA-injektion antamista vahingossa verisuoneen on vältettävä tarkoin.

### IFIS-oireyhtymä

Alfa-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkevalmisteilla, kuten TREVICTA-valmisteella, hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8).

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatoriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1a-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkevalmisteiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekeväälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä TREVICTA-valmistetta samanaikaiseen käyttöön QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiinin, disopyramidin) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaronin, sotalolin), joidenkin antihistamiinien, joidenkin antibioottien (esim. fluorokinolonien), joidenkin muiden psykoosilääkkeiden ja joidenkin malarialääkkeiden (esim. meflokiinin) kanssa. Tämä luettelo on vain suuntaa-antava eikä se ole täydellinen.



### TREVICTA-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Paliperidonin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sytokromi P450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

Koska paliperidoni vaikuttaa ensisijaisesti keskushermostoon (ks. kohta 4.8), TREVICTA-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (esim. anksiolyytit, useimmat psykoosilääkkeet, unilääkkeet, opiaatit jne.) tai alkoholin kanssa.

Paliperidoni saattaa kumota levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutuksen. Jos tämä lääkeyhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, etenkin loppuvaiheen Parkinsonin taudin hoidossa, kustakin lääkkeestä on määrättävä pienin tehokas annos.

Koska TREVICTA voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4), sen käytössä yhdessä muiden ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muut psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet) kanssa saatetaan havaita additiivinen vaikutus.

Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia käytetään yhdistelmänä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä (fentiatsiinit tai butyrofenonit, trisykliset masennuslääkkeet tai serotoniinin takaisinoton estäjät, tramadoli, meflokiini, jne.).

Paliperidonidepottablettien (12 mg kerran päivässä) käyttö yhdessä valproaattidepottablettien (500–2000 mg kerran päivässä) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

TREVICTA-valmisteen ja litiumin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta farmakokineettisten yhteisvaikutusten esiintyminen ei ole todennäköistä.

### Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset TREVICTA-valmisteeseen

Tutkimukset *in vitro* osoittavat, että CYP2D6 ja CYP3A4 saattavat osallistua vähäisessä määrin paliperidonin metaboliaan, mutta tutkimuksista *in vitro* ja *in vivo* ei saatu viitteitä siitä, että näillä isoentsymeillä olisi merkittävää osuutta paliperidonin metaboliassa. Kun paliperidonia annettiin suun kautta samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6:n estäjän, paroksetiinin, kanssa, kliinisesti merkittävää vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei havaittu.

Suun kautta kerran päivässä annettavan depotmuotoisen paliperidonin samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa karbamatsepiiniannoksella 200 mg kahdesti päivässä pienensi paliperidonin keskimääräistä vakaan tilan huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) ja altistusta (AUC) noin 37 %. Tämä pieneneminen johtui merkittävältä osin paliperidonin munuaispuhdistuman lisääntymisestä 35 %:lla, mikä todennäköisesti johtui karbamatsepiinin munuaisten P-glykoproteiinia indusoivasta vaikutuksesta. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vaikuttavan aineen määrän pieni väheneminen viittaa vain vähäiseen vaikutukseen paliperidonin CYP-metaboliaan tai biologiseen hyötyosuuteen karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Suuremmat karbamatsepiiniannokset saattavat pienentää paliperidonin pitoisuutta plasmassa enemmän. Kun karbamatsepiinihoito aloitetaan, TREVICTA-annostus on tarkistettava ja annosta on tarvittaessa suurennettava. Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, TREVICTA-annostus on myös tarkistettava ja annosta on tarvittaessa pienennettävä. TREVICTA-valmisteen pitkä vaikutusaika on otettava huomioon.

Kun 12 mg:n paliperidonidepottabletti annettiin suun kautta kerta-annoksena valproaattidepottablettien (kaksi 500 mg:n tablettiä kerran päivässä) kanssa, paliperidonin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) ja altistus (AUC) suurensivat noin 50 %, todennäköisesti lisääntyneen imeytymisen seurauksena. Koska vaikutusta systeemiseen puhdistumaan ei havaittu, valproaattidepottablettien ja lihakseen annettavien TREVICTA-injektoidien välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu TREVICTA-valmisteella.

#### TREVICTA-valmisteen samanaikainen käyttö risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa

Risperidonin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti on paliperidoni, joten TREVICTA-valmisteen pitkään kestävässä samanaikaisessa käytössä risperidonin tai suun kautta otettavan paliperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta. TREVICTA-valmisteen ja muiden psykoosilääkkeiden samanaikaisesta käytöstä on vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.

#### TREVICTA-valmisteen samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

Psykostimulanttien (esim. metyyliifenidaatin) käytöstä yhdistelmänä paliperidonin kanssa voi aiheutua ekstrapyramidaalioireita, kun joko toista tai kumpaakin lääkehoitoa muutetaan (ks. kohta 4.4).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paliperidonin käytöstä raskaana oleville naisille. Lihakseen injektiona annettu paliperidonipalmitaatti ja suun kautta annettu paliperidoni eivät olleet eläinkokeissa teratogeenisiä, mutta muuntyyppistä lisääntymistoksisuutta havaittiin (ks. kohta 5.3). Paliperidonille kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

TREVICTA-valmisteen pitkä vaikutusaika pitää ottaa huomioon, sillä paliperidonia on havaittu plasmassa 18 kuukauteen saakka TREVICTA-kerta-annoksen antamisen jälkeen. Äidin altistuminen TREVICTA-valmisteelle ennen raskautta ja raskauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle haittavaikutuksia.

#### Imetys

Paliperidoni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annetusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imetettävälle lapselle. TREVICTA-valmisteen pitkä vaikutusaika pitää ottaa huomioon, sillä paliperidonia on havaittu plasmassa 18 kuukauteen saakka TREVICTA-kerta-annoksen antamisen jälkeen. Imetettävälle lapselle saattaa näin ollen aiheutua riski jo huomattavasti ennen imetystä annetusta TREVICTA-valmisteesta. TREVICTA-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana.

#### Hedelmällisyys

Nonkliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Paliperidonilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska keskushermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtyminen, näön sumeneminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä TREVICTA-valmisteelle tiedetään.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

TREVICTA-valmisteella tehdyissä kahdessa kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa mukana olleilla potilailla yleisimmin ( $\geq 5\%$ ) havaitut haittavaikutukset olivat painon nousu, ylähengitystieinfektio, ahdistuneisuus, päänsärky, unettomuus ja injektiokohdan reaktio.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa esitetään kaikki paliperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on arvioitu paliperidonipalmitaatilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Haittavaikutukset esitetään seuraavina termeinä ja esiintyvyyksinä: *hyvin yleinen* ( $\geq 1/10$ ), *yleinen* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *melko harvinainen* ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), *harvinainen* ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), *hyvin harvinainen* ( $< 1/10\,000$ ) ja *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmä-luokka            | Haittavaikutus          |   |  |   |                                 |
|-----------------------------------|-------------------------|---|--|---|---------------------------------|
|                                   | Yleisyys                |   |  |   |                                 |
|                                   | Hyvin yleinen           | Yleinen   | Melko harvinainen  | Harvinainen   | Tuntematon <sup>a</sup>         |
| <b>Infektiot</b>                  |                         | ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, influenssa   | keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, hengitystieinfektio, sinuiitti, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti, kynsisilsa, selluliitti                                    | silmätulehdus, akarodermatiitti, ihonalainen absessi  |                                 |
| <b>Veri ja imukudos</b>           |                         |   | vähentynyt veren valkosolumäärä, trombositopenia, anemia   | neutropenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä   | agranulosytoosi                 |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>         |                         |   | yliherkkyys  |   | anafylaktinen reaktio           |
| <b>Umpieritys</b>                 |                         | hyperprolaktinemia <sup>b</sup>   |  | antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys, glukoosin esiintyminen virtsassa  |                                 |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b> |                         | hyperglykemia, painon nousu, painon lasku, heikentynyt ruokahalu  | diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinemia, lisääntynyt ruokahalu, anoreksia, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus | diabeettinen ketoasidoosi, hypoglykemia, polydipsia   | vesimyrkystystä                 |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>         | unettomuus <sup>e</sup> | agitaatio, masennus, ahdistuneisuus   | unihäiriöt, mania, heikentynyt sukupuolivietti, hermostuneisuus, painajaiset   | katatonia, sekavuustila, unissakävely, tunnetilojen latistuminen, anorgasmia  | unen aikainen syömishäiriö      |
| <b>Hermosto</b>                   |                         | parkinsonismi <sup>c</sup> , akatisia <sup>c</sup> , sedaatio/uneliaisuus, dystonia <sup>c</sup> , heitehuimaus, pakkoliikkeet <sup>c</sup> , vapina, päänsärky | tardiivi dyskinesia, pyörtyminen, psykomotorinen hyperaktiivisuus, asentohuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesia    | maligni neuroleptioireyhtymä, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin, tajunnanmenetys, alentunut tajunnantaso, kouristukset <sup>e</sup> , tasapainon häiriöt, koordinaatiokyvyn häiriöt | diabeettinen kooma, pään vapina |

|  |  |   |   |  |  |
|--|--|---|---|--|--|
| <b>Silmät</b>  |  |   | näön sumeneminen, sidekalvotulehdus, kuivat silmät  | glaukooma, silmien liikehäiriö, silmien pyöritys, valonarkuus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmien verekkyyys | IFIS-oireyhtymä (leikkauksen aikana)                         |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin</b>  |  |   | kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu  |  |  |
| <b>Sydän</b>   |  | takykardia  | eteis-kammiokatos, johtumishäiriö, EKG:ssä todettava QT-ajan pidentyminen, posturaalinen ortostaattinen takykardiasyndrooma, bradykardia, poikkeava EKG, sydämentykytys | eteisvärinä, sinusarytmia  |  |
| <b>Verisuonisto</b>  |  | hypertensio   | hypotensio, ortostaattinen hypotensio   | laskimotromboosi, punastelu  | keuhkoembolia, iskemia                                       |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>                        |  | yskä, nenän tukkoisuus  | hengenahdistus, hengitysteiden verentungos, hengityksen vinkuminen, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto   | uniapnea-oireyhtymä, keuhkojen verentungos, hengitysäänen rahinat  | hyperventilaatio, aspiraatio-keuhkokuume dysfonia            |
| <b>Ruoansulatus-elimistö</b>   |  | vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, hammassärky | epämukava tunne vatsassa, gastroenteriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat   | haimatulehdus, kielen turpoaminen, ulosteen pidätyskyvyttömyys, fekalooma, huulitulehdus                             | suolitukos, ileus  |
| <b>Maksa ja sappi</b>  |  | suurentunut transaminaasi-pitoisuus   | suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus, suurentunut maksa-entsyymipitoisuus  |  | ikterus  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>  |  |   | urtikaria, kutina, ihottuma, alopesia, ekseema, kuiva iho, eryteema, akne   | lääkeainehottuma, hyperkeratoosi, hilse  | angioedeema, ihon värinmuutos, seborrooinen ihotulehdus      |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                                   |  | tuki- ja liikuntaelimestön kipu, selkäkipu, nivelkipu                                 | suurentunut veren kreatiiniinifosfokinaasi-pitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, lihasheikkous, niskakipu   | rabdomyolyysi, nivelten turpoaminen  | asennon poikkeavuudet  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>   |  |   | virtsan karkailu, pollakisuria, dysuria   | virtsaumpi   |  |
| <b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b> |  |   |   |  | vastasyntyneen lääkeainevieroitus oireyhtymä (ks. kohta 4.6) |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                                       |  | amenorrea, maidonvuoto  | erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt, gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu  | epämukava tunne rinnoissa, rintojen turvotus, rintojen suureneminen, eritteistä                                      | priapismi  |

|  |  |  |   |   |  |
|--|--|--|---|---|--|
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> |  | kuume, astenia, väsymys, injektiokohdan reaktiot | kasvojen turvotus, turvotus <sup>c</sup> , kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, huonovointisuus, kovettuma | hypotermia, vilunväristykset, jano, lääkevieroitus-oireyhtymä, injektiokohdan absessi, injektiokohdan selluliitti, injektiokohdan kysta, injektiokohdan hematooma | alentunut ruumiinlämpö, injektiokohdan nekroosi, injektiokohdan haavauma |
| <b>Vammat ja myrkytykset</b>                         |  |  | kaatuminen  |   |  |

<sup>a</sup> Näiden haittavaikutusten esiintyvyydeksi on määritelty ”tuntematon”, koska niitä ei havaittu paliperidonipalmitaattilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Ne perustuvat joko valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen spontaaniraportointiin, jolloin esiintyvyyttä ei voi määrittää, tai risperidonilla (kaikilla lääkemuodoilla) tai suun kautta otettavalla paliperidonilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin raporteihin.

<sup>b</sup> Ks. hyperprolaktinemia alempana.

<sup>c</sup> Ks. ekstrapyramidaalioireet alempana.

<sup>d</sup> Diabetes mellitusta raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 0,32 %:lla paliperidonipalmitaattia kerran kuukaudessa injektioina saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0,39 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa paliperidonipalmitaattia kerran kuukaudessa injektioina saaneilla potilailla oli 0,65 %.

<sup>e</sup> **Unettomuus käsittää:** nukahtamisvaikeudet, katkonaisen unen. **Kouristukset käsittävät:** grand mal -kouristukset. **Turvotus käsittää:** yleistyneen turvotuksen, raajojen turvotuksen, kuoppaturvotuksen. **Kuukautishäiriöt käsittävät:** kuukautisten viivästyminen, epäsäännölliset kuukautiset, harvoin esiintyvät kuukautiset.

### Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääkemuotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta olennaiset.

### Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

#### *Anafylaktinen reaktio*

Markkinoille tulon jälkeen anafylaktisia reaktioita on raportoitu esiintyneen harvoin kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonin käytössä potilailla, jotka ovat aikaisemmin sietäneet suun kautta otettavaa risperidonia tai paliperidonia (ks. kohta 4.4).

#### *Injektiokohdan reaktiot*

TREVICTA-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 5,3 % tutkittavista raportoi injektiokohtaan liittyneen haittavaikutuksen. Yksikään näistä tapahtumista ei ollut vakava eikä johtanut hoidon keskeyttämiseen. Tutkijat arvioivat, että kovettumat, punoitus ja turvotus hävisivät tai olivat lieviä  $\geq 95$  %:ssa arvioituista tapauksista. Tutkittavan VAS-kipujanalla (visual analogue scale) arvioima pistoskohdan kipu oli vähäistä ja sen voimakkuus väheni ajan mittaan.

#### *Ekstrapyramidaalioireet*

TREVICTA-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin akatisiaa 3,9 %:lla, pakkoliikkeitä 0,8 %:lla, dystoniaa 0,9 %:lla, parkinsonismia 3,6 %:lla ja vapinaa 1,4 %:lla tutkittavista.

Ekstrapyramidaalioireet käsittivät seuraavien termien yhdistetyn analyysin: parkinsonismi (mukaan lukien ekstrapyramidaalihäiriö, ekstrapyramidaalioireet, on- ja off-tilat, Parkinsonin tauti, akineettinen kriisi, lisääntynyt syljeneritys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasjäykkyys, hidasliikkeisyys, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihasten kireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely ja epänormaali otsakolmion refleksi, parkinsonistinen lepovapina), akatisia (mukaan lukien akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), dyskinesia (dyskinesia, korea, liikehäiriö, lihasten nykiminen,

koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia (mukaan lukien dystonia, servikaalinen spasmi, emprostotonus, okulogyyrinen kriisi, oromandibulaarinen dystonia, kouristusirvistys, tetania, lisääntynyt lihasjänteys, torticollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, blefarospasmi, silmämunan antero-posteriorinen liike, kielen halvaus, kasvospasmi, laryngospasmi, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurototonus, kielikramppi ja leukalukko) ja vapina.

#### *Painon nousu*

Pitkäkestoisessa satunnaistetussa hoidon lopettamista koskeneessa tutkimuksessa painon poikkeavaa  $\geq 7\%$ :n nousua kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun päätetapahtumaan mennessä raportoitiin  $10\%$ :lla TREVICTA-ryhmän tutkittavista ja  $1\%$ :lla lumeryhmän tutkittavista. Sitä vastoin poikkeavaa painon laskua ( $\geq 7\%$ ) raportoitiin kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun päätetapahtumaan mennessä  $1\%$ :lla TREVICTA-ryhmän tutkittavista ja  $8\%$ :lla lumeryhmän tutkittavista. Painon keskimääräinen muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun päätetapahtumaan mennessä oli TREVICTA-ryhmässä  $+0,94$  kg ja lumeryhmässä  $-1,28$  kg.

#### *Hyperprolaktinemia*

Pitkäkestoisen satunnaistetun hoidon lopettamista koskeneen tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana havaittiin prolaktiiniipitoisuuden kohoamista viitearvoja suuremmaksi (miehillä  $> 13,13$  ng/ml ja naisilla  $> 26,72$  ng/ml) suuremmalla osalla TREVICTA-ryhmän naisista ja miehistä ( $9\%$  vs.  $3\%$ ) verrattuna lumeryhmään ( $5\%$  vs.  $1\%$ ). TREVICTA-ryhmässä keskimääräinen muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta kaksoissokkoutettuun päätetapahtumaan oli miehillä  $+2,90$  ng/ml (verrattuna  $-10,26$  ng/ml lumeryhmässä) ja naisilla  $+7,48$  ng/ml (verrattuna  $-32,93$  ng/ml lumeryhmässä). Yhdellä TREVICTA-ryhmään kuuluneella naisella ( $2,4\%$ ) esiintyi haittavaikutuksena amenorreaa, kun taas lumeryhmään kuuluneilla naisilla ei havaittu prolaktiiniin mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia. Kummankaan ryhmän miehillä ei esiintynyt prolaktiiniin mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia.

#### Luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä saattaa esiintyä QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammioväriä, kammioperäistä takykardiaa), äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes).

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimoveritulppia (esiintyvyys tuntematon).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Odotettavissa olevat oireet ja löydökset johtuvat yleensä paliperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten, kuten uneliaisuuden, sedaation, takykardian, matalan verenpaineen, QT-ajan pitenemisen ja ekstrapyramidaalioireiden, ylikorostumisesta. Suun kautta otetun paliperidonin yliannostuksen

yhteydessä potilailla on raportoitu kääntyvien kärkein takykardiaa (torsade de pointes) ja kammioväriä. Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkkeiden osallisuudesta.

## Hoito

Hoitotarpeen ja potilaan toipumisen arvioinnissa on otettava huomioon depotmuotoisen lääkevalmisteen luonne ja paliperidonin pitkä puoliintumisaika. Paliperidonille ei ole erityistä vasta-ainetta. Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoimina ja riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava.

Verenkiertoelimistön seuranta on aloitettava heti ja sen tulee käsittää jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Matala verenpaine ja verenkiertokollapsi on hoidettava asianmukaisin hoitotoimenpitein, kuten antamalla nestettä ja/tai sympatomimeettisiä lääkeaineita laskimoon. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteisia ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergistä lääkeainetta. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin hänen toipumiseensa asti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut psykoosilääkkeet. ATC-koodi: N05AX13

TREVICTA sisältää raseemisen seoksen (+)- ja (-)-paliperidonia.

### Vaikutusmekanismi

Paliperidoni on monoamiinivaikuttajia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin ja dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisia reseptoreita ja hieman vähäisemmässä määrin H<sub>1</sub>-histaminergisia ja alfa-2-adrenergisia reseptoreita. Paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerien farmakologinen vaikutus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen.

Paliperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka paliperidoni onkin voimakas D<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti, jonka uskotaan lievittävän skitsofrenian oireita, se aiheuttaa vähemmän katelepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähemmän kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää paliperidonin taipumusta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia.

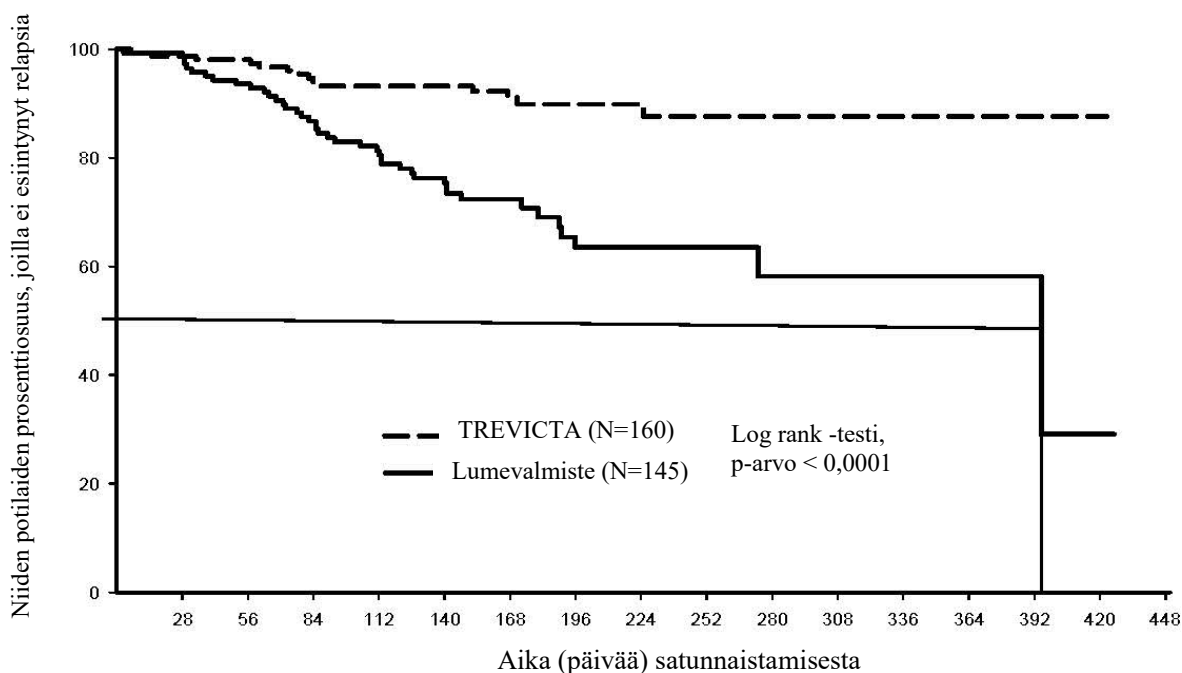
### Kliininen teho

TREVICTA-valmisteen tehoa tutkittiin skitsofreniaa sairastavien tutkittavien ylläpitohoitoon potilailla, jotka olivat olleet riittävässä hoitotasapainossa vähintään neljän kuukauden ajan kuukauden välein injektiona annettulla paliperidonilla, mistä kaksi viimeistä annosta oli samaa annosvahuutta. Tätä arvioitiin yhdessä pitkäkestoisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa hoidon lopettamista koskeneessa tutkimuksessa ja yhdessä pitkäkestoisessa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella aineella kontrolloidussa vertailukelpoisuustutkimuksessa. Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli relapsi.

Pitkäkestoisen satunnaistetun hoidon lopettamista koskeneen tutkimuksen avoimeen siirtymisjaksoon otettiin mukaan 506 aikuista tutkittavaa, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Nämä tutkittavat saivat kerran kuukaudessa injektiona annettavaa paliperidonipalmitaattia joustavalla annostuksella (50–150 mg) hartia- tai pakaralihakseen 17 viikon ajan (annosta säädettiin viikoilla 5 ja 9). Sen jälkeen yhteensä 379 tutkittavaa sai avoimen vakauttamisjakson aikana

TREVICTA-kerta-annoksen joko hartia- tai pakaralihakseen (annos oli 3,5-kertainen viimeiseen kerran kuukaudessa annettavaan paliperidonipalmitaattiannokseen verrattuna). Tutkittavat, joiden tilan katsottiin olevan kliinisesti vakaa 12 viikon vakauttamisjakson lopussa, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan kaksoissokkoutetun jakson aikana joko TREVICTA- tai lumehoitoa vaihtelevan pituisen ajan (TREVICTA-annos oli sama kuin vakauttamisjakson viimeinen annos, ja tätä käytettiin vakioannoksena koko kaksoissokkoutetun jakson ajan). Tämän jakson aikana 305 tutkittavaa, joiden tila oli oireiden suhteen vakaa, satunnaistettiin jatkamaan hoitoa joko TREVICTA-valmisteella (n = 160) tai lumevalmisteella (n = 145) relapsiin, hoidon keskeyttämiseen tai tutkimuksen päättymiseen saakka. Tehon ensisijainen muuttuja oli aika ensimmäiseen relapsiin. Kun 283 tutkittavaa oli satunnaistettu ja 42 relapsia havaittu, tehtiin ennalta suunniteltu välianalyysi, jonka perusteella tutkimus lopetettiin.

Loppuanalyysin (n = 305) perusteella 42 tutkittavalla (29,0 %) lumeryhmässä ja 14 tutkittavalla (8,8 %) TREVICTA-ryhmässä oli esiintynyt relapsi kaksoissokkoviikojen aikana. Riskisuhde oli 3,81 (95 %:n luottamusväli: 2,08–6,99), mikä osoittaa, että TREVICTA vähensi relapsin riskiä 74 % lumevalmisteeseen verrattuna. Kuvassa 1 esitetään relapsin tapahtumiseen kuluneen ajan Kaplan-Meier-kuvaaja hoitoryhmittäin. Ryhmien välillä oli merkitsevä ( $p < 0,0001$ ) ja TREVICTA-valmisteen kannalta edullinen ero relapsin tapahtumiseen kuluneessa ajassa. Lumeryhmässä relapsin tapahtumiseen kulunut aika (mediaani 395 päivää) oli merkitsevästi lyhyempi kuin TREVICTA-ryhmässä (mediaania ei voitu arvioida, koska relapsin saaneiden tutkittavien prosenttiosuus oli pieni [8,8 %]).

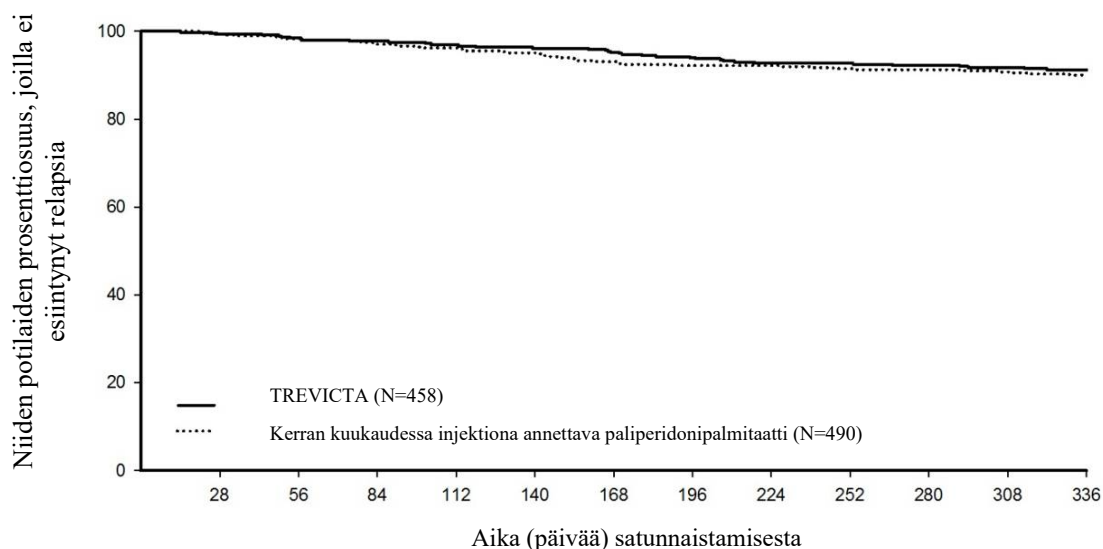


Kuva 1. Kaplan-Meier-kuvaaja ajasta relapsiin, loppuanalyysi

Vertailukelpoisuustutkimuksen avoimeen vaiheeseen otettiin mukaan 1 429 akuutisti sairasta skitsofrenian DSM-IV-kriteerit täyttäneitä tutkittavaa (lähtötilanteen keskimääräiset PANSS-kokonaispisteet: 85,7), ja he saivat hoitona kerran kuukaudessa injektiona annettavaa paliperidonipalmitaattia 17 viikon ajan. Annosta voitiin säätää (eli 50 mg, 75 mg, 100 mg tai 150 mg) viikoilla 5 ja 9 annettavien injektioiden yhteydessä, ja injektiot voitiin antaa hartia- tai pakaralihakseen. Satunnaistamiskriteerit viikoilla 14 ja 17 täyttäneistä tutkittavista 1 016 satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan edelleen kuukausittain kerran kuukaudessa injektiona annettavaa paliperidonipalmitaattia tai siirtymään TREVICTA-hoitoon 48 viikon ajaksi 3,5-kertaisella annoksella verrattuna viikoilla 9 ja 13 annettuihin kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin annoksiin. Tutkittavat saivat TREVICTA-hoitoa kerran kolmessa



kuukaudessa, ja muina kuukausina he saivat lumeinjektion sokkoutuksen säilyttämiseksi. Tehon ensisijainen päätetapahtuma tässä tutkimuksessa oli niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla ei 48 viikon Kaplan–Meier-estimaatin perusteella ollut esiintynyt relapsia 48 viikon kaksoissokkoutetun jakson päättyessä (TREVICTA: 91,2 %, kerran kuukaudessa injektiona annettava paliperidoni: 90,0 %). Kummankaan ryhmän ajan mediaania relapsiin ei voitu arvioida, koska tutkittavien, joilla relapsi esiintyi, prosenttiosuus oli liian pieni. Hoitoryhmien välinen ero (95 %:n luottamusväli) oli 1,2 % (-2,7 %–5,1 %) ja se täyttää -10 %:n marginaaliin perustuvan vertailukelpoisuuskriteerin. TREVICTA-hoitoryhmä oli siten vertailukelpoinen kerran kuukaudessa injektioita saaneeseen paliperidonipalmitaattiin nähden. Avoimen vakauttamisjakson aikana havaitun toimintakyvyn paranemisen, jota mitattiin PSP-asteikolla (Personal and Social Performance scale), todettiin säilyneen kummassakin hoitoryhmässä kaksoissokkoutetun jakson ajan.



Kuva 2. TREVICTA-hoitoa ja kerran kuukaudessa injektiona annettavaa paliperidonipalmitaattia saaneiden ryhmien välillä tehdyn ajasta relapsiin vertailun Kaplan–Meierin kuvaaja

Tehon tulokset olivat kummassakin tutkimuksessa yhdenmukaiset kaikissa potilasryhmissä (sukupuoli, ikä ja rotu).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset TREVICTA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien skitsofrenian hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen ja jakautuminen

Koska paliperidonipalmitaatin vesiliukoisuus on hyvin pieni, paliperidonipalmitaatin kerran kolmessa kuukaudessa annettava lääkekuoto liukenee lihakseen annetun injektion jälkeen hitaasti ennen hydrolysoitumista paliperidoniksi ja imeytymistä systeemiseen verenkiertoon. Vaikuttavan aineen vapautuminen alkaa jo päivänä 1 ja jatkuu 18 kuukauden ajan.

Tässä kappaleessa esitetyt tiedot perustuvat populaatiofarmakokineettiseen analyysiin. Paliperidonin pitoisuus plasmassa suurenee vähitellen lihakseen annetun TREVICTA-kerta-annoksen jälkeen, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–33 vuorokaudessa ( $T_{max}$ , mediaani). Hartialihakseen annoksina 175–525 mg lihaksensisäisesti annetun TREVICTA-injektion jälkeen havaittiin keskimäärin 11–12 % suurempi huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) verrattuna pakaralihakseen annettuun

injektioon. TREVICTA-valmisteiden vapautumisprofiili ja annostusohjelma ylläpitävät pitoisuuden pitkään terapeuttisella tasolla. Paliperidonin kokonaisaltistus oli TREVICTA-valmisteiden antamisen jälkeen suhteessa annokseen, kun annetut annokset olivat 175–525 mg.  $C_{max}$ -arvo oli lähes suhteessa annokseen. TREVICTA-annoksista saatujen suurimpien ja pienimpien pitoisuuksien keskimääräinen suhde vakaassa tilassa oli hartialihakseen annettuna 1,6 ja pakaralihakseen annettuna 1,7.

Plasman proteiineihin sitoutuu 74 % raseemisesta paliperidonista.

TREVICTA-valmisteiden annon jälkeen paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerit muuntuvat toisikseen, jolloin (+)- ja (-)-enantiomeerien suhteen AUC-arvo on noin 1,7–1,8.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun  $^{14}C$ -paliperidonin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa lääkeainetta annettiin sitä koskeneessa tutkimuksessa suun kautta 1 mg:n kerta-annoksena, annoksesta oli viikon kuluttua erittynyt muuttumattomana aineena virtsaan 59 %, mikä osoittaa, ettei paliperidoni metaboloitu tehokkaasti maksan kautta. Noin 80 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsasta ja 11 % ulosteista. Neljä metaboliareittiä on tunnistettu *in vivo*, joista jokainen vastasi enintään 10 % annoksesta: dealkylaatio, hydroksylaatio, dehydrogenaatio ja bentsisoksatsolijohdannaisen katkaiseminen. Vaikka tutkimukset *in vitro* viittasivatkin siihen, että CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat paliperidonin metaboliaan, näyttää ei ole saatu *in vivo*, että näiden isoenzymien osuus paliperidonin metaboliassa olisi merkittävä. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet havaittavaa eroa paliperidonin näennäisessä puhdistumassa suun kautta annettavan paliperidonin annon jälkeen CYP2D6-substraatteja nopeasti tai hitaasti metaboloivien henkilöiden välillä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehty tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni estä merkittävästi sytokromi P450 -isoenzymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5, kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että paliperidoni on P-glykoproteiinin substraatti ja suurina pitoisuuksina P-glykoproteiinin heikko estäjä. Tietoja *in vivo* ei ole eikä tämän kliinistä merkitystä tiedetä.

Paliperidonin näennäisen puoliintumisajan mediaani annoksina 175–525 mg annetun TREVICTA-valmisteiden annon jälkeen oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella hartialihakseen annettuna 84–95 vuorokautta ja pakaralihakseen annettuna 118–139 vuorokautta.

### Pitkävaikutteinen kerran kolmessa kuukaudessa injektiona annettava paliperidonipalmitaatti vs. paliperidonin muut lääke muodot

TREVICTA on kehitetty vapauttamaan paliperidonia kolmen kuukauden ajan, kun taas kerran kuukaudessa injektiona annettavaa paliperidonia annetaan kuukausittain. Kun TREVICTA-valmistetta annetaan 3,5-kertaisina annoksina vastaavaan kerran kuukaudessa injektiona annettaviin paliperidonipalmitaattiannoksiin verrattuna (ks. kohta 4.2), paliperidonialtistukset ovat samankaltaiset kuin kerran kuukaudessa injektiona annettavan paliperidonipalmitaatin kuukausittain annettujen annosten jälkeen ja vastaavat kuin kerran päivässä otettavien paliperidonidepottablettiannosten jälkeen. TREVICTA-valmisteiden altistuksen vaihteluväli on samansuuruinen kuin paliperidonidepottablettien hyväksytyistä annosvahvuuksista saatavan altistuksen vaihteluväli.

### Maksan vajaatoiminta

Paliperidoni ei metaboloitu maksassa huomattavassa määrin. Vaikka TREVICTA-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh-luokka B) potilailla suun kautta annettavalla paliperidonilla tehdyssä tutkimuksessa vapaan paliperidonin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia kuin terveillä tutkittavilla. Paliperidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Munuaisten vajaatoiminta

TREVICTA-valmistetta ei ole tutkittu systemaattisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Suun kautta kerta-annoksena annettujen 3 mg:n paliperidonidepottablettien ominaisuuksia tutkittiin potilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Paliperidonin eliminaatio väheni arvioidun kreatiniinipuhdistuman pienetessä. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden paliperidonin kokonaispuhdistuma pieneni keskimäärin 32 % ( $\text{CrCl} = 50 - < 80 \text{ ml/min}$ ), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 64 % ( $\text{CrCl} = 30 - < 50 \text{ ml/min}$ ) ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 71 % ( $\text{CrCl} = 10 - < 30 \text{ ml/min}$ ), mikä vastaa altistuksen suurenemista ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) vastaavasti keskimäärin 1,5-, 2,6- ja 4,8-kertaiseksi terveisiin tutkittaviin verrattuna.

### Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokinetiikassa ikään liittyviä eroja.

### Painoindeksi (BMI)/paino

Ylipainoisten ja liikalihavien tutkittavien  $C_{\text{max}}$ -arvon havaittiin olevan muita potilasryhmiä pienempi. Normaaliainoisten, ylipainoisten ja liikalihavien tutkittavien alimmat pitoisuudet olivat TREVICTA-valmisteen näennäisessä vakaassa tilassa samankaltaiset.

### Rotu

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokinetiikassa rotuun liittyviä eroja.

### Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut farmakokinetiikassa sukupuoleen liittyviä eroja.

### Tupakointi

Ihmisen maksaentsyymeillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella paliperidoni ei ole CYP1A2:n substraatti eikä tupakoinnin siten oleteta vaikuttavan paliperidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoinnin vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu TREVICTA-valmisteella. Suun kautta otetuista paliperidonidepottableteista saatuihin tietoihin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti paliperidonialtistuksen olevan tupakoijilla hieman pienempi kuin tupakoimattomilla. Tällä erolla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja koirilla lihakseen injisoidulla paliperidonipalmitaattilla (kerran kuukaudessa annettava lääkekuoto) ja suun kautta annetulla paliperidonilla tehdyt tutkimukset toistettujen paliperidoniantosten toksisuudesta viittasivat pääasiassa farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon sekä rintarauhasiin ja sukuelimiin kohdistuviin prolaktiinivälitteisiin vaikutuksiin. Paliperidonipalmitaattilla hoidetuilla eläimillä havaittiin antokohdan lihaksessa tulehdusreaktio. Toisinaan siihen kehittyi märkäpesäke.

Rotilla tehty lisääntymistutkimus toteutettiin suun kautta annettavalla risperidonilla, joka muuntuu huomattavassa määrin paliperidoniksi rotilla ja ihmisellä. Rotilla havaittiin haittavaikutuksia syntymäpainoon ja jälkeläisten eloonjäämiseen. Kun paliperidonipalmitaattia annettiin tiineille rotille lihakseen suurimpiin annoksiin saakka (160 mg/kg/vrk), mikä vastaa 2,2 kertaa ihmisen suurimmasta suositellusta annoksesta 525 mg aiheutuvaa altistusta, ei havaittu sikiötoksisuutta eikä epämuodostumia. Tiineille eläimille annetut muut dopamiiniantagonistit ovat aiheuttaneet haitallisia vaikutuksia jälkeläisten oppimiskykyyn ja motoriseen kehitykseen.

Paliperidonipalmitaatti ja paliperidoni eivät olleet geenitoksisia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suun kautta annetulla risperidonilla havaittiin aivolisäkkeen

adenooman (hiirillä), haiman adenooman (rotilla) ja maitorauhasen adenokarsinooman (molemmilla lajeilla) esiintyvyyden lisääntymistä. Lihakseen annetun paliperidonipalmitaatin karsinogeenisuutta tutkittiin rotalla. Naarasrotilla esiintyi tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenokarsinoomien lisääntymistä annoksilla 10, 30 ja 60 mg/kg/kuukausi. Urosrotilla todettiin tilastollisesti merkitsevää rintarauhasen adenoomien ja karsinoomien lisääntymistä annoksilla 30 ja 60 mg/kg/kuukausi, joista aiheutuva altistus on 0,6- ja 1,2-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta 525 mg aiheutuvaan altistukseen nähden. Nämä kasvaimet saattavat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini D2-reseptoriantagonismiin ja hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrksijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 20  
Polyetyleeniglykoli 4000  
Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Esitäytetty ruisku (syklistä olefiinikopolymeeriä), jossa männänpysäytin, pidätinrenkas ja kärkisuojaus (bromobutyylikumia) sekä 22G, 1½" turvaneula (*thin wall*) (0,72 mm x 38,1 mm) ja 22G, 1" turvaneula (*thin wall*) (0,72 mm x 25,4 mm).

Pakkauskoot:

Pakkaus sisältää 1 esitäytetyn ruiskun ja 2 neulaa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

TREVICTA-valmisteen tarkat käyttö- ja käsittelyohjeet, ks. pakkausseloste (*Tiedot lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille*).

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. joulukuuta 2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09/2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.