

1. LEGEMIDLETS NAVN

TREVICTA 175 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
TREVICTA 263 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
TREVICTA 350 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
TREVICTA 525 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

175 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 273 mg paliperidonpalmitat i 0,88 ml, tilsvarende 175 mg paliperidon.

263 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 410 mg paliperidonpalmitat i 1,32 ml, tilsvarende 263 mg paliperidon.

350 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 546 mg paliperidonpalmitat i 1,75 ml, tilsvarende 350 mg paliperidon.

525 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 819 mg paliperidonpalmitat i 2,63 ml, tilsvarende 525 mg paliperidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Suspensjonen er hvit til melkehvit. Suspensjonen er pH-nøytral (ca. 7,0).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

TREVICTA, et injeksjonspreparat til bruk hver 3. måned, er indisert til vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter som er klinisk stabile på paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienter som er behandlet adekvat med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden (helst i fire måneder eller mer), og ikke trenger dosejustering, kan bytte til paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk hver 3. måned.

TREVICTA skal startes opp i stedet for neste planlagte dose av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden (± 7 dager). TREVICTA-dosen skal baseres på forrige dose med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, ved å benytte en 3,5 ganger høyere dose som vist i følgende tabell:

TREVICTA-doser for pasienter behandlet adekvat med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden

Hvis siste dose av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden er	Start med TREVICTA i følgende dose
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Det finnes ingen ekvivalent dose av TREVICTA for 25 mg dosen av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, da denne dosen ikke er studert.

Etter første TREVICTA-dose skal TREVICTA administreres ved intramuskulær injeksjon én gang hver 3. måned (\pm 2 uker, se også avsnitt om Utelatt dose).

Ved behov kan dosejustering av TREVICTA foretas hver 3. måned med økninger innenfor området 175 mg til 525 mg basert på individuell tolerabilitet og/eller effekt. På grunn av de langtidsvirkende egenskapene til TREVICTA, er det mulig at pasientens respons på en endret dose ikke vises før etter flere måneder (se pkt. 5.2). Hvis pasienten fortsatt har symptomer, bør de behandles i henhold til klinisk praksis.

Bytte fra andre antipsykotika

Pasienter skal ikke bytte direkte fra andre antipsykotika da behandling med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk hver 3. måned kun skal innledes etter at pasienten er stabilisert på paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden.

Bytte fra TREVICTA til andre antipsykotika

Dersom TREVICTA seponeres må det tas hensyn til dets depotegenskaper.

Bytte fra TREVICTA til paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden

Ved bytte fra TREVICTA til paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, skal paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden administreres på tidspunktet hvor neste TREVICTA-dose skulle vært administrert ved å bruke en 3,5 ganger lavere dose, som vist i følgende tabell. Initieringsdoseringen beskrevet i forskrivningsinformasjonen for paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden er ikke nødvendig. Videre fortsettes det med dosering av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat én gang i måneden som beskrevet i forskrivningsinformasjonen.

Doser av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden for pasienter som bytter fra TREVICTA

Hvis siste dose av TREVICTA er	Start med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden 3 måneder senere i følgende dose
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Bytte fra TREVICTA til daglige orale paliperidon depottabletter

Ved bytte fra TREVICTA til paliperidon depottabletter, skal daglig dosering med paliperidon depottabletter starte 3 måneder etter siste TREVICTA-dose og behandling fortsettes med paliperidon depottabletter som beskrevet i tabellen nedenfor. Følgende tabell angir anbefalt dosekonvertering som medfører at pasienter tidligere stabilisert på ulike doser av TREVICTA får tilsvarende paliperidoneksponering med paliperidon depottabletter.

Doser av paliperidon depottabletter for pasienter som bytter fra TREVICTA*

Siste TREVICTA-dose (uke 0)	Ukenummer etter siste TREVICTA-dose		
	Uke 12 til og med uke 18	Uke 19 til og med uke 24	Fra og med uke 25
	Daglig dose 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

* Alle doser av paliperidon depottabletter én gang daglig bør tilpasses individuelt til den enkelte pasient, hvor det tas hensyn til variabler som årsak til bytte, respons på tidligere paliperidonbehandling, alvorlighetsgrad av psykotiske symptomer og/eller tendens til bivirkninger.

Utelatt dose

Doseringsvindu

TREVICTA skal injiseres én gang hver 3. måned. For å unngå å utelate en dose av TREVICTA kan pasienter få injeksjonen inntil 2 uker før eller etter 3-månederstidspunktet.

Utelatte doser

Hvis planlagt dose er utelatt og tid fra siste injeksjon er	Tiltak
> 3½ måneder opptil 4 måneder	Injeksjonen bør administreres så snart som mulig og deretter gjenopptas injeksjoner hver 3. måned.
4 måneder til 9 måneder	Bruk det anbefalte reinitieringsregimet vist i tabellen nedenfor.
> 9 måneder	Reinitier behandling med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, som beskrevet i forskrivningsinformasjonen for dette legemidlet. TREVICTA kan deretter gjenopptas etter at pasienten har blitt behandlet adekvat med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, helst i fire måneder eller mer.

Anbefalt gjenoppstartsregime etter 4 måneder til 9 måneders manglende behandling med TREVICTA

Hvis siste dose med TREVICTA var	Administrer paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, to doser med én ukes mellomrom (i deltoidmuskel)		Administrer deretter TREVICTA (i deltoid- ^a eller glutealmuskel)
	Dag 1	Dag 8	1 måned etter dag 8
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

^a Se også *Informasjon beregnet på helsepersonell* for valg av kanyle til deltoid-injeksjon basert på kroppsvekt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Effekt og sikkerhet hos eldre > 65 år har ikke blitt fastslått.

Generelt er den anbefalte doseringen av TREVICTA for eldre pasienter med normal nyrefunksjon den samme som for yngre voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, se *Nedsatt nyrefunksjon* nedenfor for doseringsanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

TREVICTA har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/minutt) bør dosen justeres og pasienten stabiliseres på paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, og deretter overføres til TREVICTA.

TREVICTA er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt).

Nedsatt leverfunksjon

TREVICTA har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på erfaring med oral paliperidon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Siden paliperidon ikke har blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales det å utvise forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av TREVICTA hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

TREVICTA er kun beregnet til intramuskulær bruk. Det skal ikke administreres på annen måte. Hver injeksjon skal kun administreres av helsepersonell som gir hele dosen som én enkeltinjeksjon. Det skal injiseres langsomt, dypt inn i deltoid- eller glutealmuskelen. Ved ubehag på injeksjonsstedet bør et bytte fra gluteal til deltoid (og omvendt) vurderes ved neste injeksjon (se pkt. 4.8).

TREVICTA skal kun administreres ved hjelp av de tynnveggede kanylene som følger med i pakningen med TREVICTA. Kanyler fra pakningen med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden eller andre kommersielt tilgjengelige kanyler skal ikke brukes ved administrasjon av TREVICTA (se *Informasjon beregnet på helsepersonell*).

Innholdet i den ferdigfylte sprøyten skal inspiseres visuelt for fremmedpartikler og misfarging før administrasjon. **Det er viktig å riste sprøyten kraftig med tuppen oppover og løst håndledd i minst 15 sekunder for å sørge for en homogen suspensjon. TREVICTA skal administreres innen 5 minutter etter risting.** Dersom det går mer enn 5 minutter før injeksjon, rist kraftig igjen i minst 15 sekunder for å resuspendere legemidlet. (Se *Informasjon beregnet på helsepersonell*).

Administrasjon i deltoidmuskel

Hvilken kanyle som skal brukes til administrasjon av TREVICTA i deltoidmuskelen bestemmes av pasientens vekt.

- Til pasienter ≥ 90 kg skal tynnvegget 1½", 22 gauge (0,72 mm x 38,1 mm) kanyle brukes.
- Til pasienter < 90 kg skal tynnvegget 1", 22 gauge (0,72 mm x 25,4 mm) kanyle brukes.

Administrasjonen skal gjøres i senter av deltoidmuskelen. Deltoid-injeksjoner bør veksle mellom de to deltoidmusklene.

Administrasjon i glutealmuskel

Kanylen som skal brukes til administrasjon av TREVICTA i glutealmuskelen er tynnvegget 1½", 22 gauge (0,72 mm x 38,1 mm) kanyle uavhengig av kroppsvekt. Administrasjonen skal gjøres i den øvre, ytre kvadranten av glutealmuskelen. Glutealinjeksjoner bør veksle mellom de to glutealmusklene.

Ufullstendig administrasjon

For å unngå ufullstendig administrasjon av TREVICTA skal den ferdigfylte sprøyten ristes kraftig i minst 15 sekunder inntil 5 minutter før administrasjon for å sørge for en homogen suspensjon (se *Informasjon beregnet på helsepersonell*).

Dersom en ufullstendig injeksjon av en dose oppstår, skal imidlertid ikke dosen som er igjen i sprøyten injiseres, og en ny dose skal ikke gis siden det er vanskelig å anslå andelen av dosen som faktisk er administrert. Pasienten skal overvåkes nøye og gis nødvendig behandling frem til neste planlagte injeksjon hver 3. måned med TREVICTA.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, ovenfor risperidon eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk hos pasienter i akutt agitert eller alvorlig psykotisk tilstand

TREVICTA bør ikke brukes til behandling av akutt agiterede eller alvorlig psykotiske tilstander når umiddelbar symptomkontroll kreves.

QT-tid

Det bør utvises forsiktighet når paliperidon forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller en familiær QT-forlengelse, samt ved samtidig bruk av andre legemidler som antas å forlenge QT-tiden.

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom, kjennetegnet ved hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økt nivå av serumkreatinfosfokinase, har blitt rapportert ved bruk av paliperidon. Andre kliniske tegn kan omfatte myoglobinuri (rbdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn eller symptomer på malignt nevroleptikasyndrom, skal paliperidon seponeres. Det bør tas hensyn til de langtidsvirkende egenskapene til TREVICTA.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Legemidler med antagonistisk effekt på dopaminreseptorer har blitt forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi, kjennetegnet ved rytmiske, ufrivillige bevegelser, først og fremst av tungen og/eller ansiktet. Hvis det oppstår tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi, bør seponering av alle antipsykotika, inkludert paliperidon, vurderes. Det bør tas hensyn til de langtidsvirkende egenskapene til TREVICTA.

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som får psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og paliperidon samtidig, da ekstrapyramidale symptomer kan oppstå ved justering av ett eller begge legemidler. Gradvis seponering av stimulantbehandling anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøytropeni og agranulocytose er rapportert med paliperidon. Pasienter med en anamnese med klinisk signifikant lavt antall leukocytter eller legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni bør overvåkes de første behandlingsmånedene, og seponering av TREVICTA bør vurderes ved første tegn på klinisk signifikant fall i leukocytter i fravær av andre årsaksfaktorer. Pasienter med klinisk signifikant nøytropeni bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles raskt dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytropeni (absolutt nøytrofilitall $< 1 \times 10^9/l$) bør seponere TREVICTA og få oppfølging av leukocytter til bedring inntreffer. Det bør tas hensyn til de langtidsvirkende egenskapene til TREVICTA.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå selv hos pasienter som tidligere har tolerert oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.8).

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av underliggende diabetes, inkludert diabeteskoma og ketoacidose, er rapportert ved behandling med paliperidon. God klinisk oppfølging anbefales i samsvar med retningslinjer for antipsykotika. Pasienter som behandles med TREVICTA bør overvåkes for symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig for forverring av glukosekontroll.

Vektøkning

Signifikant vektøkning er rapportert ved bruk av TREVICTA. Vekten bør sjekkes regelmessig.

Bruk hos pasienter med prolaktinavhengige svulster

Vevskulturstudier indikerer at cellevekst i humane brystsvulster kan stimuleres av prolaktin. Forsiktighet anbefales hos pasienter med relevant medisinsk anamnese selv om kliniske og epidemiologiske studier ennå ikke har vist noen klar sammenheng med administrasjon av antipsykotika. Paliperidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en svulst som kan være prolaktinavhengig.

Ortostatisk hypotensjon

Paliperidon kan indusere ortostatisk hypotensjon hos enkelte pasienter, grunnet den alfablokkerende aktiviteten. I kliniske studier av TREVICTA rapporterte 0,3 % av forsøkspersonene bivirkninger relatert til ortostatisk hypotensjon. TREVICTA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt eller iskemi, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom eller tilstander som disponerer pasienten for hypotensjon (f.eks. dehydrering og hypovolemi).

Krampeanfall

TREVICTA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller andre tilstander som potensielt senker krampeterskelen.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen til paliperidon er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 50 ml/minutt til < 80 ml/minutt) bør dosen justeres og pasienten stabiliseres på paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, og deretter overføres til TREVICTA. TREVICTA er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/minutt). (Se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det anbefales å utvise forsiktighet hvis paliperidon brukes hos slike pasienter.

Eldre pasienter med demens

TREVICTA er ikke studert hos eldre pasienter med demens. TREVICTA anbefales ikke til behandling av eldre pasienter med demens på grunn av økt risiko for total dødelighet og cerebrovaskulære bivirkninger.

Erfaringen fra risperidon sitert nedenfor betraktes som gjeldende også for paliperidon.

Total dødelighet

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier hadde eldre pasienter med demens som ble behandlet med andre atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol, olanzapin og kvetiapin, en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo. Blant de som ble behandlet med risperidon var dødeligheten 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

Cerebrovaskulære bivirkninger

Omtrent 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger har blitt sett i randomiserte, placebo-kontrollerte kliniske studier i demenspopulasjonen med noen atypiske antipsykotika, inkludert risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent.

Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legemer

Leger bør avveie risiko mot nytte ved forskrivning av TREVICTA til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy-legemer (DLB), siden begge gruppene kan ha økt risiko for malignt nevroleptikasyndrom, samt økt følsomhet overfor antipsykotika. Manifestering av denne økte sensitiviteten kan omfatte forvirring, redusert årvåkenhet, postural ustabilitet med hyppige fall, i tillegg til ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Antipsykotika (inkludert paliperidon) med alfablokkerende effekter har blitt rapportert å inducere priapisme. Pasienter skal rådes til å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom priapisme ikke har opphørt innen 4 timer.

Regulering av kroppstemperatur

Antipsykotika har vært forbundet med forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kroppens kjernetemperatur. Forsiktighet anbefales når TREVICTA forskrives til pasienter som forventes å komme i situasjoner som kan bidra til økt kjernetemperatur, f.eks. anstrengende trening, eksponering for ekstrem varme, samtidig behandling med legemidler med antikolinerg aktivitet eller dehydrering.

Venøs tromboembolisme

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med TREVICTA, og forebyggende tiltak iverksettes.

Antiemetisk effekt

I prekliniske studier med paliperidon ble det observert en antiemetisk effekt. Denne effekten kan, hvis den oppstår hos mennesker, maskere tegn og symptomer på overdosering av enkelte legemidler eller på tilstander som intestinal obstruksjon, Reyes syndrom og hjernesvulst.

Administrasjon

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon av TREVICTA i et blodkar.

Intraoperativt floppy irissyndrom

Intraoperativt floppy irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa 1a-antagonistisk effekt, som TREVICTA (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke faren for komplikasjoner i øyet under og etter operasjonen. Øyekirurgen skal informeres om nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa 1a-antagonistisk effekt før operasjonen. Den

potensielle fordelene ved å seponere den alfa 1-blokkerende behandlingen før en kataraktoperasjon har ikke blitt fastslått og må veies opp mot risikoen ved å seponere den antipsykotiske behandlingen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forsiktighet anbefales ved forskrivning av TREVICTA sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-tiden, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse antibiotika (f.eks. fluorokinoloner), visse andre antipsykotika og visse malariamidler (f.eks. meflokin). Denne listen er veiledende og ikke fullstendig.

TREVICTAS potensiale til å påvirke andre legemidler

Paliperidon forventes ikke å forårsake klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450-isozymer.

På grunn av virkningene som paliperidon har på sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør TREVICTA brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater og alkohol.

Paliperidon kan motvirke effekten av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen anses som nødvendig, spesielt i slutfasen av Parkinsons sykdom, skal laveste effektive dose av hver behandling forskrives.

På grunn av potensialet til å indusere ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4), kan det observeres en additiv effekt når TREVICTA administreres sammen med andre legemidler som har dette potensialet, f.eks. andre antipsykotika og trisykliske antidepressiva.

Forsiktighet anbefales hvis paliperidon kombineres med andre legemidler som er kjent for å senke krampeterskelen (f.eks. fentiaziner eller butyrofenoner, trisykliske antidepressiva eller SSRI-er, tramadol, meflokin etc.).

Samtidig administrering av paliperidon depottabletter ved steady-state (12 mg én gang daglig) og natriumvalproat depottabletter (500 mg til 2 000 mg én gang daglig) påvirket ikke de farmakokinetiske egenskapene til valproat.

Ingen interaksjonsstudier med TREVICTA og litium har blitt gjennomført, men en farmakokinetisk interaksjon er lite sannsynlig.

Andre legemidlers potensiale til å påvirke TREVICTA

In vitro-studier indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt involvert i metabolismen av paliperidon, men det er ingen indikasjoner verken *in vitro* eller *in vivo* på at disse isozymene spiller en betydelig rolle i metabolismen til paliperidon. Samtidig administrering av oral paliperidon og paroksetin, en potent CYP2D6-hemmer, viste ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til paliperidon.

Samtidig administrering av paliperidon depottabletter én gang daglig og karbamazepin 200 mg to ganger daglig forårsaket en reduksjon på ca. 37 % i gjennomsnittlig steady-state C_{max} og AUC for paliperidon. Denne reduksjonen forårsakes i betydelig grad av en 35 % økning i nyreclearance av paliperidon, sannsynligvis som følge av at karbamazepin induserer P-gp i nyrene. Lav reduksjon i mengden virkestoff som utskilles uendret i urinen indikerer at det var liten effekt på

CYP-metabolismen eller biotilgjengeligheten til paliperidon ved samtidig administrering av karbamazepin. Større reduksjoner i plasmakonsentrasjonen av paliperidon kan forekomme ved høyere doser av karbamazepin. Ved oppstart av karbamazepin skal TREVICTA-dosen revurderes og økes ved behov. Ved seponering av karbamazepin derimot, skal TREVICTA-dosen revurderes og reduseres ved behov. Det bør tas hensyn til de langtidsvirkende egenskapene til TREVICTA.

Samtidig administrering av en enkeltdose paliperidon depottablett 12 mg og natriumvalproat depottabletter (to 500 mg tabletter én gang daglig) medførte en økning på ca. 50 % i C_{max} og AUC for paliperidon, sannsynligvis som følge av økt oral absorpsjon. Siden ingen effekt på systemisk clearance ble observert, forventes ingen klinisk signifikant interaksjon mellom natriumvalproat depottabletter og intramuskulær injeksjon av TREVICTA. Denne interaksjonen har ikke blitt studert med TREVICTA.

Samtidig bruk av TREVICTA og risperidon eller oral paliperidon

Da paliperidon er den aktive hovedmetabolitten til risperidon, bør det utvises forsiktighet når TREVICTA administreres samtidig med risperidon eller med oral paliperidon over lengre tid. Sikkerhetsdata som omfatter samtidig bruk av TREVICTA og andre antipsykotika er begrenset.

Samtidig bruk av TREVICTA og psykostimulantia

Kombinert bruk av psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og paliperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer ved endring av én eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller utilstrekkelige data på bruk av paliperidon under graviditet. Intramuskulært injisert paliperidonpalmitat og oralt administrert paliperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men andre typer reproduksjonstoksisitet ble sett (se pkt. 5.3). Nyfødte eksponert for paliperidon under tredje trimester av graviditeten har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om uro, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, pustevansker eller spisevansker. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye. TREVICTA skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

Siden paliperidon har blitt påvist i plasma inntil 18 måneder etter en enkeltdose av TREVICTA, bør det tas hensyn til de langtidsvirkende egenskapene til TREVICTA, da maternell eksponering for TREVICTA før og under graviditet kan medføre bivirkninger hos det nyfødte barnet.

Amming

Paliperidon skilles ut i morsmelk i en slik grad at det er sannsynlig at spedbarn som ammes påvirkes dersom terapeutiske doser administreres til kvinner som ammer. Siden paliperidon har blitt påvist i plasma inntil 18 måneder etter en enkeltdose av TREVICTA, bør det tas hensyn til de langtidsvirkende egenskapene til TREVICTA, da spedbarn som ammes kan være utsatt for risiko som følge av bruk av TREVICTA lenge før ammingen. TREVICTA skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det ble ikke observert noen relevante effekter i de prekliniske studiene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paliperidon kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av mulige effekter på nervesystemet og synet, som sedasjon, søvnighet, synkope, tåkesyn (se pkt. 4.8). Derfor bør det anbefales at pasienter ikke kjører eller bruker maskiner inntil deres individuelle følsomhet overfor TREVICTA er kjent.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst observerte bivirkningene rapportert hos $\geq 5\%$ av pasientene i to dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier av TREVICTA var vektøkning, øvre luftveisinfeksjon, angst, hodepine, søvnløshet og reaksjon på injeksjonsstedet.

Bivirkningstabell

Nedenfor oppgis alle bivirkninger som ble rapportert med paliperidon etter frekvenskategori anslått fra kliniske studier med paliperidonpalmitat. Følgende termer og frekvenser anvendes: *svært vanlige* ($\geq 1/10$), *vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *mindre vanlige* ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), *svært sjeldne* ($< 1/10\ 000$) og *ikke kjent* (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning				
	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent ^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer		øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, influensa	pneumoni, bronkitt, luftveisinfeksjon, sinusitt, cystitt, otitt, tonsillitt, onykomykose, cellulitt, subkutan abscess	øyeinfeksjon, akarodermatitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			redusert leukocytall, anemi	nøytropeni, trombocytopeni, økt eosinofiltall	agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet			overfølsomhet		anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer		hyperprolaktinemi ^b		uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon, glukose i urin påvist	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		hyperglykemi, vektøkning, vekttap, nedsatt appetitt	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemi, økt appetitt, anoreksi, økt triglyseridnivå, økt kolesterolnivå	diabetisk ketoacidose, hypoglykemi, polydipsi	vannforgiftning
Psykiatriske lidelser	insomni ^c	agitasjon, depresjon, angst	søvnforstyrrelse, mani, redusert libido, nervøsitet, mareritt	katatoni, forvirringstilstand, somnambulisme, avstumpet affekt, anorgasmi	søvnrelatert spiseforstyrrelse
Nevrologiske sykdommer		parkinsonisme ^c , akatisi ^c , sedasjon/søvnighet, dystoni ^c , svimmelhet, dyskinesi ^c , tremor, hodepine	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt nevroleptika-syndrom, cerebral iskemi, manglende respons på stimuli, bevissthetstap, svekket bevissthetsnivå, krampefall ^e , balanseforstyrrelse, koordinasjonsforstyrrelse, hodetitubasjon	diabeteskoma

Øyesykdommer			tåkesyn, konjunktivitt, tørre øyne	glaukom, øyebevegelsesforstyrrelse, øyerulling, fotofobi, økt lakrimasjon, okulær hyperemi	floppy iris-syndrom (intraoperativt)
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo, tinnitus, øresmerter		
Hjertesykdommer		takykardi	atrioventrikulær blokk, hjerteledningsforstyrrelser, QT-forlengelse i EKG, postural ortostatisk takykardisyndrom, bradykardi, unormalt EKG, palpitasjoner	atrieflimmer, sinusarytmi	
Karsykdommer		hypertensjon	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	lungeemboli, venetrombose, flushing	iskemi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		hoste, tett nese	dyspné, faryngolaryngeale smerter, epistakse	søvnapnésyndrom, lungestuvning, tette luftveier, ralling, hvesing	hyperventilering, aspirasjons-pneumoni, dysfoni
Gastrointestinale sykdommer		abdominalsmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, tannpine	abdominalt ubehag, gastroenteritt, dysfagi, munntørrhet, flatulens	pankreatitt, intestinal obstruksjon, hevelse i tungen, fekal inkontinens, fekalom, keilitt	ileus
Sykdommer i lever og galleveier		økte transaminaser	økt gamma-glutamyltransferase, økte leverenzymer		gulsott
Hud- og underhudssykdommer			urtikaria, pruritus, utslett, alopeci, eksem, tørr hud, erytem, akne	legemiddelutslett, hyperkeratose, seboreisk dermatitt, flass	Stevens-Johnson syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, hudmisfarging
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		muskelskjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi	økt CK i blod, muskelspasmer, leddstivhet, muskelsvakhet	rabdomyolyse, hevelse i ledd	unormal kroppsholdning
Sykdommer i nyre og urinveier			urininkontinens, pollakiuri, dysuri	urinretensjon	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					legemiddelabstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		amenoré	erektil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse, menstruasjonsforstyrrelser ^e , gynekomasti, galaktoré, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene	priapisme, ubehag i brystene, brystspreg, brystforstørrelse, vaginal utflod	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		feber, asteni, fatigue, reaksjon på injeksjonsstedet	ansiktsødem, ødem ^e , økt kroppstemperatur, unormalt ganglag, brystmerter, brystubehag, malaise, indurasjon	hypotermi, frysninger, tørste, legemiddel-abstinenssyndrom, abscess på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet, cyste på injeksjonsstedet, hematoma på injeksjonsstedet	redusert kroppstemperatur, nekrose på injeksjonsstedet, sår på injeksjonsstedet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			fall		

^a Frekvensen av bivirkningene er betegnet som «ikke kjent» fordi de ikke ble observert i kliniske studier med paliperidonpalmitat. De kom enten fra spontanrapporter etter markedsføring og frekvensen kan ikke bestemmes, eller de kom fra kliniske studiedata for risperidon (enhver formulering) eller oral paliperidon og/eller rapporter etter markedsføring.

^b Se "Hyperprolaktinemi" nedenfor.

^c Se "Ekstrapyramidale symptomer" nedenfor.

^d I placebokontrollerte studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,32 % av forsøkspersonene behandlet med paliperidonpalmitat til injeksjon til bruk én gang i måneden sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Total forekomst i alle kliniske studier var 0,65 % hos alle forsøkspersonene som behandlet med paliperidonpalmitat til injeksjon til bruk én gang i måneden.

^e **Insomni inkluderer:** innsovningsvansker, intermedier insomni. **Kramper inkluderer:** grand mal-kramper. **Ødem inkluderer:** generalisert ødem, perifert ødem, pitting ødem. **Menstruasjonsforstyrrelser inkluderer:** forsinket menstruasjon, uregelmessig menstruasjon, oligomenoré.

Bivirkninger registrert med risperidonformuleringer

Paliperidon er den aktive metabolitten til risperidon, og derfor er bivirkningsprofilene til disse forbindelsene (inkludert orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anafylaktisk reaksjon

Sjeldne tilfeller av anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tidligere har tolerert oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I kliniske studier med TREVICTA rapporterte 5,3 % av forsøkspersonene bivirkninger relatert til injeksjonsstedet. Ingen av disse hendelsene var alvorlige eller medførte seponering. Basert på utprøvers vurdering var indurasjon, rødhet og hevelse fraværende eller mild ved ≥ 95 % av undersøkelsene. Forsøkspersonenes vurdering av smerter på injeksjonsstedet, basert på en visuell analog skala, var lav og intensitet falt over tid.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I de kliniske studiene av TREVICTA ble akatysi, dyskinesi, dystoni, parkinsonisme og tremor rapportert hos hhv. 3,9 %, 0,8 %, 0,9 %, 3,6 % og 1,4 % av forsøkspersonene.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS) inkluderte en samlet analyse av følgende betegnelser: parkinsonisme (inkludert ekstrapyramidale forstyrrelser, ekstrapyramidale symptomer, on- og off-fenomenon, Parkinsons sykdom, parkinsonkrise, hypersekresjon av spytt, muskel- og skjelettstivhet, parkinsonisme, sikling, tannhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansikt, muskelstivhet, akinesi, nakkestivhet, muskelstivhet, parkinson-gange, unormal glabellar refleks og parkinson-hviletremor), akatysi (inkludert akatysi, rastløshet, hyperkinesi og restless leg-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, korea, bevegelingsforstyrrelser, muskelrykninger, koreoatetose, atetose og

myoklonus), dystoni (inkludert dystoni, cervical spasme, emprosthotonus, okulogyr krise, oromandibulær dystoni, risus sardonicus, tetanus, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraksjoner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyris, paralyse av tunge, ansiktsspasmer, laryngospasmer, myotoni, opisthotonus, orofaryngeale spasmer, pleurotonus, tungespasmer og trismus) og tremor.

Vektøkning

I den randomiserte, langtids seponeringsstudien ble det rapportert unormal økning på $\geq 7\%$ i kroppsvekt fra dobbeltblindet baseline til dobbeltblindet endepunkt hos 10 % av forsøkspersonene i TREVICTA-gruppen og 1 % av forsøkspersonene i placebogruppen. Motsatt ble det rapportert unormal reduksjon i kroppsvekt ($\geq 7\%$) fra dobbeltblindet baseline til dobbeltblindet endepunkt hos 1 % av forsøkspersonene i TREVICTA-gruppen og 8 % av forsøkspersonene i placebogruppen. Gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra dobbeltblindet baseline til dobbeltblindet endepunkt var hhv. +0,94 kg og -1,28 kg i TREVICTA- og placebogruppen.

Hyperprolaktinemi

I den dobbeltblinde fasen av den randomiserte, langtids seponeringsstudien ble det registrert prolaktinøkning til over referanseområdet ($> 13,13$ ng/ml hos menn og $> 26,72$ ng/ml hos kvinner) hos en høyere andel av menn og kvinner i TREVICTA-gruppen enn i placebogruppen (9 % mot 3 % og 5 % mot 1 %). I TREVICTA-gruppen var gjennomsnittlig endring fra dobbeltblindet baseline til dobbeltblindet endepunkt +2,90 ng/ml for menn (mot -10,26 ng/ml i placebogruppen) og +7,48 ng/ml for kvinner (mot -32,93 ng/ml i placebogruppen). Én kvinne (2,4 %) i TREVICTA-gruppen fikk en bivirkning med amenoré, mens ingen potensielt prolaktinrelaterte bivirkninger ble registrert hos kvinner i placebogruppen. Det var ingen potensielt prolaktinrelaterte bivirkninger hos menn i noen av gruppene.

Klasseeffekter

QT-forlengelse, ventrikulære arytmier (ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi), plutselig, uforklarlig død, hjertestans og Torsade de pointes kan oppstå med antipsykotika.

Tilfeller av venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose, har blitt rapportert med antipsykotika (frekvens ikke kjent).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt er forventede tegn og symptomer de som skyldes en forsterkning av paliperidons kjente farmakologiske effekter, bl.a. døsigheit og sedasjon, takykardi og hypotensjon, QT-forlengelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikkelflimmer har blitt rapportert hos en pasient ved overdosering med oral paliperidon. I tilfelle av akutt overdosering bør muligheten for involvering av flere legemidler vurderes.

Behandling

Det bør tas hensyn til de langtidsvirkende egenskapene til legemidlet og den lange eliminasjonshalveringstiden til paliperidon ved vurdering av behandlingsbehov og rehabilitering. Det finnes intet spesifikt antidot mot paliperidon. Det skal benyttes generelle støttetiltak. Etabler og oppretthold frie luftveier og sikre tilstrekkelig oksygenering og ventilering.

Kardiovaskulær overvåkning bør starte umiddelbart og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiografisk overvåkning med tanke på mulige arytmier. Hypotensjon og sirkulasjonssvikt skal behandles med passende tiltak, som intravenøs væske og/eller sympatomimetika. Ved alvorlige ekstrapyramidale symptomer skal antikolinerge midler administreres. Nøye tilsyn og overvåkning skal fortsette inntil pasienten er rehabilitert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

TREVICTA inneholder en racemisk blanding av (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon blokkerer selektivt monoamineffekter og har andre farmakologiske egenskaper enn tradisjonelle antipsykotika. Paliperidon bindes sterkt til serotonerge 5-HT₂- og dopaminerge D₂-reseptorer. Paliperidon blokkerer også alfa 1-adrenerge reseptorer og i litt mindre grad H₁-histaminerge og alfa 2-adrenerge reseptorer. Den farmakologiske aktiviteten til (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon er kvalitativt og kvantitativt like.

Paliperidon bindes ikke til kolinerge reseptorer. Selv om paliperidon er en sterk D₂-antagonist, som antas å lette symptomene på schizofreni, forårsaker den mindre katalepsi og reduserer den motoriske funksjonen i mindre grad enn tradisjonelle antipsykotika. Dominerende sentral serotoninantagonisme kan redusere paliperidons tendens til å forårsake ekstrapyramidale bivirkninger.

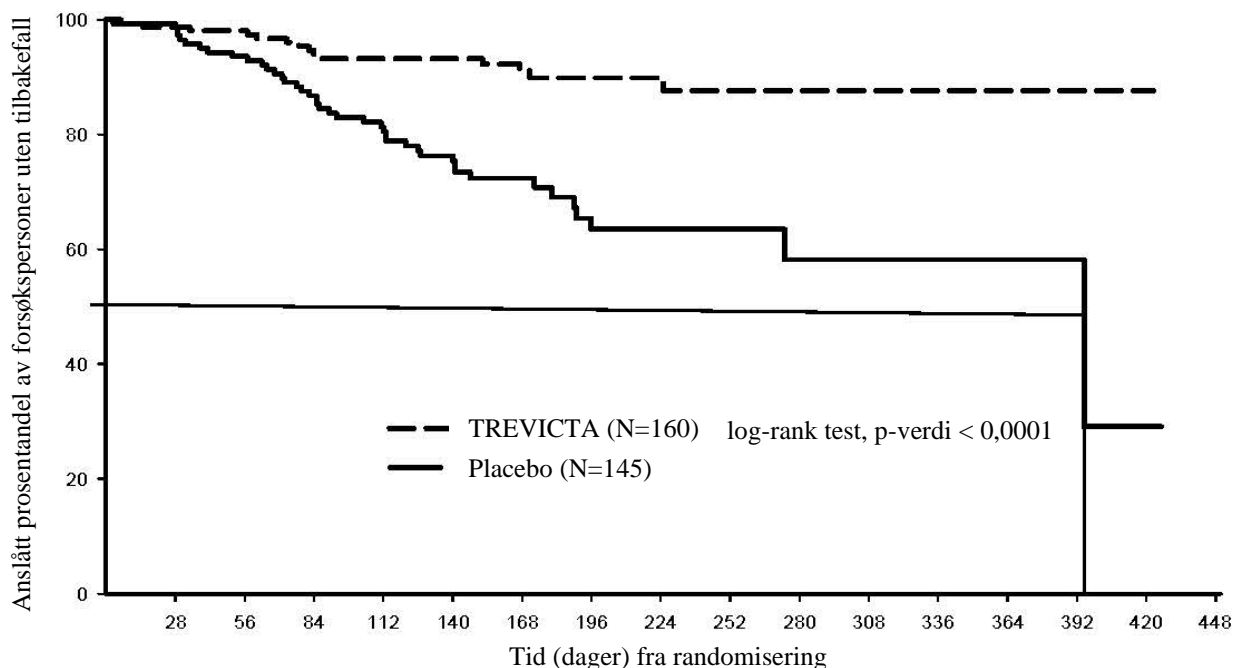
Klinisk effekt

Effekten av TREVICTA ved vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos forsøkspersoner som har blitt behandlet adekvat i minst fire måneder med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, og de siste to dosene av samme dosestyrke ble evaluert i en langtids, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsstudie og en langtids, dobbeltblindet «non-inferiority»-studie med aktiv kontroll. I begge studier var primært endepunkt basert på tilbakefall.

I den randomiserte langtids seponeringsstudien ble 506 voksne forsøkspersoner som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni inkludert i den åpne overgangssfasen og behandlet med fleksible doser av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden administrert i deltoid- eller glutealmuskelen (50-150 mg) i 17 uker (dosejustering fant sted i uke 5 og 9). Totalt 379 forsøkspersoner fikk så en enkeltdose av TREVICTA i deltoid- eller glutealmuskelen i den åpne stabiliseringsfasen (dosen var 3,5 ganger den siste dosen av paliperidonpalmitat til bruk én gang i måneden). Forsøkspersoner som ble ansett klinisk stabile på slutten av stabiliseringsfasen på 12 uker ble randomisert 1:1 til TREVICTA eller placebo i en dobbeltblindet fase med varierende varighet (dosen av TREVICTA var den samme som siste dose mottatt i stabiliseringsfasen, og denne dosen var fast gjennom hele den dobbeltblindede fasen). I denne perioden ble 305 symptomatisk stabile forsøkspersoner randomisert til å fortsette behandling med TREVICTA (n = 160) eller placebo (n = 145) til tilbakefall, tidlig seponering eller studieslutt. Primær effektvariabel var tid til første tilbakefall. Studien ble stoppet på bakgrunn av en forhåndsplanlagt interimanalyse som ble gjennomført når 283 forsøkspersoner hadde blitt randomisert og 42 tilfeller av tilbakefall var observert.

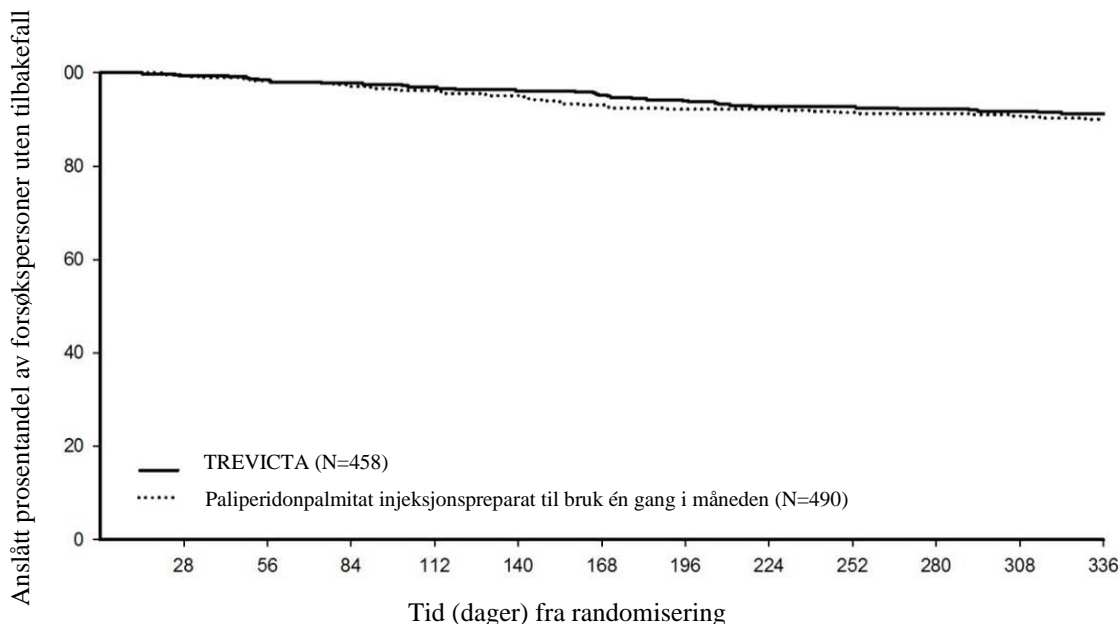
Basert på den endelige analysen (N = 305), hadde 42 forsøkspersoner (29,0 %) i placebo-gruppen og 14 forsøkspersoner (8,8 %) i TREVICTA-gruppen fått et tilfelle av tilbakefall under den dobbeltblinde fasen. Risikoforholdet var 3,81 (95 % CI: 2,08, 6,99) som indikerer 74 % reduksjon av tilbakefallsrisiko med TREVICTA sammenlignet med placebo. Et Kaplan-Meier-plott av tid til tilbakefall per behandlingsgruppe er vist i figur 1. Det var en signifikant forskjell (p < 0,0001) mellom

de to behandlingsgruppene i tid til tilbakefall, i favør av TREVICTA. Tiden til tilbakefall i placebogruppen (median 395 dager) var signifikant kortere enn i TREVICTA-gruppen (median kunne ikke anslås på grunn av lav prosentandel av forsøkspersoner med tilbakefall [8,8 %]).



Figur 1: Kaplan-Meier-plott av tid til tilbakefall – endelig analyse

I «non-inferiority»-studien ble 1429 akutt syke forsøkspersoner (baseline gjennomsnittlig total PANSS-score: 85,7) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni inkludert i den åpne fasen og behandlet med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden i 17 uker. Dosen kunne justeres (dvs. 50 mg, 75 mg, 100 mg eller 150 mg) ved injeksjon i uke 5 og 9, og injeksjonsstedet kunne være deltoid eller gluteal. Av forsøkspersoner som oppfylte randomiseringskriteriene i uke 14 og 17, ble 1016 randomisert i forholdet 1:1 til å fortsette med månedlige injeksjoner med paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, eller bytte til TREVICTA med 3,5 ganger dosen gitt i uke 9 og 13 av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden i 48 uker. Forsøkspersonene fikk TREVICTA én gang hver 3. måned og placebo injeksjonspreparat de andre månedene for å opprettholde blindingen. Studiens primære effektendepunkt var prosentandel av forsøkspersoner som ikke hadde fått tilbakefall på slutten av 48-ukers dobbeltblindet fase basert på Kaplan-Meier 48-ukerestimert (TREVICTA: 91,2 %, paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden: 90,0 %). Median tid til tilbakefall i hver gruppe kunne ikke anslås på grunn av lav prosentandel av forsøkspersoner med tilbakefall. Forskjellen (95 % CI) mellom behandlingsgruppene var 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %) og oppfylte «non-inferiority»-kriteriene-basert på en margin på -10 %. TREVICTA-behandlingsgruppen var altså ikke dårligere enn paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden. Bedringer i funksjonsevne, målt ved bruk av PSP-skalaen (*Personal and Social Performance Scale*), som ble observert i den åpne stabiliseringsfasen vedvarte i den dobbeltblinde fasen i begge behandlingsgrupper.



Figur 2: Kaplan-Meier-plott av tid til tilbakefall sammenlignet for TREVICTA og paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden

Effektresultatene var sammenfallende i alle populasjonsundergrupper (kjønn, alder og rase) i begge studier.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TREVICTA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved schizofreni (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

På grunn av den ekstremt lave vannløseligheten oppløses formuleringen av paliperidonpalmitat til bruk hver 3. måned langsomt etter intramuskulær injeksjon før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes i den systemiske sirkulasjonen. Frisetningen av virkestoffet starter så tidlig som dag 1 og varer så lenge som 18 måneder.

Data presentert i dette avsnittet er basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Etter en intramuskulær enkeltdose av TREVICTA øker plasmakonsentrasjonen av paliperidon gradvis til maksimal plasmakonsentrasjon med median T_{max} på 30-33 dager. Etter intramuskulær injeksjon av TREVICTA i doser på 175-525 mg i deltoidmuskelen ble det observert gjennomsnittlig 11-12 % høyere C_{max} sammenlignet med injeksjon i glutealmuskelen. Frisettingsprofilen og doseringsregimet til TREVICTA gir vedvarende terapeutiske konsentrasjoner. Den totale eksponeringen av paliperidon etter TREVICTA-administrering var doseproporsjonal i et doseområde på 175-525 mg, og omtrent doseproporsjonal for C_{max} . Gjennomsnittlig maks:min-forhold ved steady-state for en TREVICTA-dose var 1,6 etter gluteal administrasjon og 1,7 etter deltoid administrasjon.

Plasmaproteinbindingen av racemisk paliperidon er 74 %.

Etter administrasjon av TREVICTA interkonverterer (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon og oppnår et AUC (+) til (-)-forhold på omtrent 1,7-1,8.

Biotransformasjon og eliminasjon

I en studie med oral ^{14}C -paliperidon med umiddelbar frisetting, var 59 % av dosen utskilt uendret i urinen en uke etter administrasjon av en oral enkeltdose på 1 mg ^{14}C -paliperidon med umiddelbar frisetting, noe som indikerer at paliperidon ikke har omfattende levermetabolisme. Ca. 80 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i urin og 11 % i feces. Fire metabolismeveier har blitt identifisert *in vivo*, og ingen av disse tilsvarte mer enn 10 % av dosen: dealkylering, hydroksylering, dehydrogenering og benzisoksazolspaltning. Selv om *in vitro*-studier indikerte en rolle for CYP2D6 og CYP3A4 i paliperidons metabolisme, er det ingen holdepunkter *in vivo* for at disse isozymene spiller en vesentlig rolle i paliperidons metabolisme. Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte ingen detekterbar forskjell i tilsynelatende clearance av paliperidon etter administrasjon av oral paliperidon mellom de som har rask og langsom metabolisme av CYP-2D6-substrater. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viste at paliperidon ikke i vesentlig grad hemmer metabolismen av legemider som metaboliseres av cytokrom P450-isozymer, inkludert CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

In vitro-studier har vist at paliperidon er et P-gp-substrat og en svak hemmer av P-gp ved høye konsentrasjoner. Ingen *in vivo*-data er tilgjengelige og den kliniske relevansen er ukjent.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var median tilsynelatende halveringstid for paliperidon etter administrasjon av TREVICTA i doseområdet 175-525 mg, 84-95 dager etter deltoid-injeksjoner og 118-139 dager etter glutealinjeksjoner.

Langtidsvirkende paliperidonpalmitatinjeksjon til bruk hver 3. måned sammenlignet med andre paliperidonformuleringer

TREVICTA er designet for å frisette paliperidon over en 3-måneders periode, mens paliperidonpalmitatinjeksjon til bruk én gang i måneden administreres på månedsbasis. TREVICTA administrert i doser som er 3,5 ganger høyere enn tilsvarende dose av paliperidonpalmitatinjeksjon til bruk én gang i måneden (se pkt. 4.2), medførte paliperidoneksponering tilsvarende det som oppnås med tilsvarende månedlige doser av paliperidonpalmitatinjeksjon til bruk én gang i måneden og tilsvarende én daglig dose av paliperidon depottabletter. Eksponeringsområdet for TREVICTA ligger innenfor eksponeringsområdet for de godkjente dosestyrkene av paliperidon depottabletter.

Nedsatt leverfunksjon

Paliperidon har ikke omfattende levermetabolisme. Selv om TREVICTA ikke ble studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, kreves det ingen dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. I en studie med oral paliperidon hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) var plasmakonsentrasjoner av fritt paliperidon tilsvarende som hos friske forsøkspersoner. Paliperidon har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

TREVICTA har ikke blitt studert systematisk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Distribusjonen av en enkeltdose av paliperidon 3 mg depottablett ble studert hos forsøkspersoner med ulike grader av nyrefunksjon. Elimineringen av paliperidon ble redusert ved fallende estimert kreatininclearance. Totalclearance av paliperidon ble redusert hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon med gjennomsnittlig 32 % ved lett ($\text{CrCl} = 50$ til < 80 ml/minutt), 64 % ved moderat ($\text{CrCl} = 30$ til < 50 ml/minutt) og 71 % ved alvorlig ($\text{CrCl} = 10$ til < 30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, tilsvarende en gjennomsnittlig økning i eksponeringen (AUC_{inf}) på hhv. 1,5, 2,6 og 4,8 ganger, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller.

Kroppsmasseindeks (BMI)/kroppsvekt

Lavere C_{max} ble observert hos overvektige og fete forsøkspersoner. Ved tilsynelatende steady-state av TREVICTA var laveste konsentrasjon før dosering lik hos normale, overvektige og fete forsøkspersoner.

Rase

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for raserelaterte farmakokinetiske forskjeller.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for kjønnsrelaterte farmakokinetiske forskjeller.

Røykestatus

Basert på *in vitro*-studier med humane leverenzymmer er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Røyking burde derfor ikke påvirke farmakokinetikken til paliperidon. Effekt av røyking på farmakokinetikken til paliperidon ble ikke studert med TREVICTA. En populasjonsfarmakokinetisk analyse basert på orale data for paliperidon depottabletter viste noe lavere eksponering for paliperidon hos røykere, sammenlignet med ikke-røykere. Forskjellen har sannsynligvis ikke klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering av intramuskulært injisert paliperidonpalmitat (formuleringen til bruk én gang i måneden) og oralt administrert paliperidon hos rotter og hunder viste hovedsakelig farmakologiske effekter, som sedasjon og prolaktinmedierte effekter på brystkjertler og kjønnsorganer. Hos dyr som ble behandlet med paliperidonpalmitat ble det sett en inflammatorisk reaksjon ved det intramuskulære injeksjonsstedet. Enkelte tilfeller av abscessdannelse ble observert.

I reproduksjonsstudier hos rotter med oralt risperidon, som i stor grad omdannes til paliperidon hos rotter og mennesker, ble det sett bivirkninger på fødselsvekt og overlevelse hos avkom. Ingen embryotoksitet eller misdannelser ble observert etter intramuskulær administrasjon av paliperidonpalmitat til drektige rotter opp til høyeste dose (160 mg/kg/dag) som tilsvarer 2,2 ganger eksponeringsnivået hos mennesker ved maksimal anbefalt dose på 525 mg. Ved administrasjon til drektige dyr har andre dopaminantagonister forårsaket negative effekter på læringsevne og motorisk utvikling hos avkom.

Paliperidonpalmitat og paliperidon var ikke gentoksiske. I karsinogenitetsstudier av oral risperidon hos rotter og mus ble det sett økninger av hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkjerteladenomer (begge arter). Det karsinogene potensialet til intramuskulært injisert paliperidonpalmitat ble vurdert hos rotter. Det var en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenokarsinomer hos hannrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hos hannrotter var det en statistisk signifikant økning i brystkjerteladenomer og karsinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, som tilsvarer 0,6 og 1,2 ganger eksponeringsnivået hos mennesker ved maksimal anbefalt dose på 525 mg. Disse svulstene kan være relatert til forlenget dopamin D2-antagonisme og hyperprolaktinemi. Relevansen av disse svulstfunnene hos gnagere med hensyn til risiko hos mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Polysorbat 20
Polyetylen glykol 4 000
Sitronsyremonohydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

175 mg

0,88 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med stempelstopper, "backstop" og sprøytehette (brombutylgummi) samt en tynnvegget 22G 1½" (0,72 mm x 38,1 mm) sikkerhetskanyle og en tynnvegget 22G 1" (0,72 mm x 25,4 mm) sikkerhetskanyle.

263 mg

1,32 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med stempelstopper, "backstop" og sprøytehette (brombutylgummi) samt en tynnvegget 22G 1½" (0,72 mm x 38,1 mm) sikkerhetskanyle og en tynnvegget 22G 1" (0,72 mm x 25,4 mm) sikkerhetskanyle.

350 mg

1,75 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med stempelstopper, "backstop" og sprøytehette (brombutylgummi) samt en tynnvegget 22G 1½" (0,72 mm x 38,1 mm) sikkerhetskanyle og en tynnvegget 22G 1" (0,72 mm x 25,4 mm) sikkerhetskanyle.

525 mg

2,63 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk-olefin-kopolymer) med stempelstopper, "backstop" og sprøytehette (brombutylgummi) samt en tynnvegget 22G 1½" (0,72 mm x 38,1 mm) sikkerhetskanyle og en tynnvegget 22G 1" (0,72 mm x 25,4 mm) sikkerhetskanyle.

Pakningsstørrelser:

Pakningen inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 2 kanyler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fullstendige instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av TREVICTA er gitt i pakningsvedlegget (Se *Informasjon beregnet på helsepersonell*).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. desember 2014
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

05/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.