

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

TREVICTA[®], 263 mg/1,315 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem

Δ

TREVICTA[®], 350 mg/1,750 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem

Δ

TREVICTA[®], 525 mg/2,625 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem

INN: paliperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TREVICTA, 263 mg/1,315 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 410 mg paliperidonpalmitata u 1,32 mL što odgovara 263 mg paliperidona.

TREVICTA, 350 mg/1,750 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 546 mg paliperidonpalmitata u 1,75 mL što odgovara 350 mg paliperidona.

TREVICTA, 525 mg/2,625 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 819 mg paliperidonpalmitata u 2,63 mL što odgovara 525 mg paliperidona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem.

Suspenzija je bele do skoro bele boje. Suspenzija je neutralne pH vrednosti (približno 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek TREVICTA, 3-mesečna injekcija je indikovana kao terapija održavanja za lečenje shizofrenije kod odraslih pacijenata koji su klinički stabilni na paliperidonpalmitatu u obliku 1-mesečne injekcije (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Na injekcije paliperidonpalmitata koje se primenjuju jednom na svaka 3 meseca mogu biti prevedeni pacijenti koji su odgovarajuće lečeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije (po mogućstvu četiri ili više meseci) i kod kojih se ne zahteva prilagođavanje doze.

Terapiju lekom TREVICTA treba započeti u vreme sledeće zakazane doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije (± 7 dana). Doza leka TREVICTA treba da se zasniva na prethodnoj dozi paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije, primenom 3,5 puta veće doze kako je prikazano u tabeli u nastavku:

Doze leka TREVICTA za pacijente odgovarajuće lečene paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije

Ukoliko je poslednja doza paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije bila	Započeti terapiju lekom TREVICTA u sledećoj dozi
50 mg	175 mg*
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

* doza od 175 mg leka TREVICTA nije registrovana u Republici Srbiji.

Ne postoji doza leka TREVICTA ekvivalentna dozi od 25 mg paliperidonpalmitata u obliku 1- mesečne injekcije, i to nije ispitivano.

Nakon početne doze leka TREVICTA, lek TREVICTA treba primenjivati u vidu intramuskularne injekcije jednom na svaka 3 meseca (± 2 nedelje, videti i odeljak *Propuštena doza*).

Ako je potrebno, doza leka TREVICTA se može prilagođavati na svaka 3 meseca povećanjem doze u okviru raspona od 175 mg do 525 mg na osnovu podnošljivosti i/ili efikasnosti leka kod svakog pacijenta individualno. Zbog dugodelujuće prirode leka TREVICTA, odgovor pacijenta na prilagođenu dozu možda neće biti vidljiv nekoliko meseci (videti odeljak 5.2). Ako pacijent i dalje ima simptome, potrebno ga je zbrinuti u skladu sa kliničkom praksom.

Prelazak sa drugih antipsihotika

Pacijente ne treba prevoditi direktno sa drugih antipsihotika na injekcije paliperidonpalmitata koje se primenjuju jednom na svaka tri meseca, već njihovu primenu treba započeti nakon što je stanje pacijenta stabilizovano lečenjem paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije.

Prelazak sa leka TREVICTA na druge antipsihotike

Ako se prekine lečenje lekom TREVICTA, mora se uzeti u obzir da je u pitanju lek sa produženim oslobađanjem.

Prelazak sa leka TREVICTA na paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije

Kod prelaska sa leka TREVICTA na paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije, paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije treba primeniti kada je vreme da se primeni sledeća doza leka TREVICTA, ali se daje 3,5 puta manja doza kako je prikazano u tabeli u nastavku. Nije neophodno pridržavati se inicijalnog doziranja opisanog u Sažetku karakteristika leka za paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije. Međutim doziranje paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije treba nastaviti u mesečnim intervalima kako je opisano u njegovom Sažetku karakteristika leka.

Doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije kod pacijenata koji prelaze sa leka TREVICTA

Ako je poslednja doza leka TREVICTA	Započeti paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije 3 meseca kasnije u sledećoj dozi
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg

525 mg	150 mg
--------	--------

Prelazak sa leka TREVICTA na oralnu dnevnu terapiju paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem

Kod prelaska sa leka TREVICTA na paliperidon u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, dnevno doziranje paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem treba započeti 3 meseca nakon poslednje doze leka TREVICTA i nastaviti lečenje paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kako je opisano u tabeli u nastavku. Sledeća tabela prikazuje preporučene režime preračunavanja doze kako bi se pacijentima koji su prethodno stabilizovani različitim dozama leka TREVICTA omogućilo da održe sličnu izloženost paliperidonu sa paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem.

Doze paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem za pacijente koji prelaze sa leka TREVICTA*

Poslednja doza leka TREVICTA (0. nedelja)	Broj nedelja posle poslednje doze leka TREVICTA		
	12 do 18 nedelja, uključujući i osamnaestu nedelju	19 do 24 nedelja, uključujući i dvadeset četvrtu nedelju	od 25. nedelje nadalje
	Dnevna doza paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem		
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

* Sve dnevne doze paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem treba individualno prilagoditi svakom pacijentu, uzimajući u obzir varijable kao što su razlog za prelazak, odgovor na prethodno lečenje paliperidonom, težina psihotičnih simptoma, i/ili tendencija za razvoj neželjenih dejstava.

Propuštena doza

Raspored doziranja u slučaju propuštene doze

Lek TREVICTA treba primeniti jednom na svaka 3 meseca. Kako bi se izbeglo propuštanje doze leka TREVICTA, pacijentima se injekcija može dati do 2 nedelje pre ili posle isteka 3 meseca.

Propuštene doze

Ako je zakazana doza propuštena i vreme od poslednje injekcije iznosi	Aktivnost
> 3 ½ meseca do 4 meseca	Injekciju treba primeniti što je pre moguće i zatim nastaviti sa rasporedom za 3-mesečnu injekciju.
4 meseca do 9 meseci	Primeniti preporučeni režim za ponovno započinjanje kako je prikazano u tabeli u nastavku.
> 9 meseci	Ponovo započeti lečenje paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije kako je opisano u Sažetku karakteristika leka za taj lek. Lek TREVICTA zatim može ponovo da se uvede nakon što je pacijent odgovarajuće lečen paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije, po mogućstvu tokom četiri ili više meseci.

Preporučeni režim ponovnog započinjanja terapije nakon što je primena leka TREVICTA propuštena tokom 4 do 9 meseci

Ako je poslednja doza leka TREVICTA bila	Primeniti paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije, dve doze u razmaku od nedelju dana (u deltoidni mišić)		Zatim primeniti lek TREVICTA (u deltoidni ^a ili glutealni mišić)
	1. dan	8. dan	Mesec dana nakon 8-og dana
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

^aVideti i *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima* kako da odaberete iglu za injekciju u deltoidni mišić na osnovu telesne mase pacijenta.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Efikasnost i bezbednost primene kod pacijenata starijih od 65 godina nisu utvrđene.

Uopšteno, preporučeno doziranje leka TREVICTA kod starijih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega je isto kao i kod mlađih odraslih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Budući da stariji pacijenti mogu da imaju oslabljenu funkciju bubrega, videti u nastavku odeljak *Oštećenje funkcije bubrega* za preporuke za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek TREVICTA nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 mL/min), potrebno je prilagoditi dozu i pacijente stabilizovati primenom paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije, pa posle toga preći na lek TREVICTA.

Lek TREVICTA se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirens kreatinina < 50 mL/min).

Oštećenje funkcije jetre

Lek TREVICTA nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu iskustva sa primenom oralnog oblika paliperidona, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, kod takvih pacijenata se preporučuje oprez (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka TREVICTA kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek TREVICTA je namenjen samo za intramuskularnu upotrebu. Ne sme se primeniti ni na jedan drugi način. Svaku injekciju mora da primeni isključivo zdravstveni radnik ubrizgavajući celu dozu u jednoj injekciji. Lek treba ubrizgavati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. U slučaju nelagodnosti na mestu primene injekcije, treba razmotriti mogućnost prelaska sa glutealnog na deltoidni mišić (*i obrnuto*) za naredne injekcije (videti odeljak 4.8).

Lek TREVICTA se mora primenjivati isključivo korišćenjem igala tankih zidova koje se nalaze u pakovanju leka TREVICTA. Igle iz pakovanja paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije ili druge komercijalno dostupne igle ne smeju se upotrebljavati kada se primenjuje lek TREVICTA (videti *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*).

Pre primene, sadržaj napunjenog injekcionog šprica treba pregledati kako bi se uočilo eventualno prisustvo stranih čestica i promena boje. **Važno je snažno protresti špric sa vrhom okrenutim prema gore pri čemu treba olabaviti ručni zglob. Postupak treba da traje najmanje 15 sekundi kako bi se obezbedilo da suspenzija bude homogena. Lek TREVICTA treba ubrizgati najkasnije 5 minuta posle protresanja.** Ako prođe više od 5 minuta pre ubrizgavanja, ponovo snažno protresite tokom najmanje 15 sekundi kako bi se ponovo dobila homogena suspenzija leka (videti *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*).

Primena u deltoidni mišić

Vrsta igle za primenu leka TREVICTA u deltoidni mišić se određuje na osnovu telesne mase pacijenta.

- Za pacijente telesne mase ≥ 90 kg potrebno je koristiti iglu tankih zidova, dužine 1½ inča, prečnika 22 gauge (G) (0,72 mm x 38,1 mm).
- Za pacijente telesne mase < 90 kg potrebno je koristiti iglu tankih zidova, dužine 1 inča, prečnika 22 gauge (G) (0,72 mm x 25,4 mm).

Injekciju treba dati u sredinu deltoidnog mišića. Deltoidne injekcije treba primenjivati naizmenično u levi i desni deltoidni mišić.

Primena u glutealni mišić

Za primenu leka TREVICTA u glutealni mišić koristi se igla tankih zidova dužine 1½ inča, prečnika 22 gauge (0,72 mm x 38,1 mm), bez obzira na telesnu masu pacijenta. Injekciju treba primeniti u gornji spoljašnji kvadrant glutealnog mišića. Glutealne injekcije treba davati naizmenično u levi i desni glutealni mišić.

Nepotpuna primena

Kako bi se izbegla nepotpuna primena leka TREVICTA, potrebno je snažno protresti napunjeni injekcioni špric najmanje 15 sekundi, u roku od 5 minuta pre primene **kako bi se obezbedilo da suspenzija bude homogena** (videti *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*).

Međutim, u slučaju ubrizgavanja nepotpune doze, preostala doza iz šprica ne sme se ponovo ubrizgavati i ne sme se dati druga doza leka, budući da je teško proceniti koliki je deo doze stvarno primenjen. Potrebno je pažljivo pratiti pacijenta i zbrinuti ga kako je klinički primereno do naredne zakazane 3-mesečne injekcije leka TREVICTA.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na risperidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena kod pacijenata u stanju akutne agitiranosti ili u teškom psihotičnom stanju

Lek TREVICTA se ne sme koristiti za zbrinjavanje stanja akutne agitiranosti ili teških psihotičnih stanja kada je potrebna trenutna kontrola simptoma.

QT interval

Potreban je oprez kod propisivanja paliperidona pacijentima za koje se zna da imaju kardiovaskularnu bolest ili produženje QT intervala u porodičnoj anamnezi, kao i kod istovremene primene drugih lekova za koje se smatra da produžavaju QT interval.

Maligni neuroleptički sindrom

Prilikom primene paliperidona zabeležena je pojava malignog neuroleptičkog sindroma (MNS), koji karakteriše hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, izmenjena svest i povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu insuficijenciju bubrega. Ako se kod pacijenta jave znaci ili simptomi koji ukazuju na MNS, potrebno je prekinuti primenu paliperidona. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka TREVICTA.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidalni simptomi

Lekovi koji su antagonisti dopaminskih receptora povezani su sa javljanjem tardivne diskinezije koja se karakteriše ritmičkim, nevoljnim pokretima, najčešće jezika i/ili lica. Ako se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti mogućnost prekidanja terapije svim antipsihoticima, uključujući i paliperidon. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka TREVICTA.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju psihostimulanse (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, s obzirom na to da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti prilikom prilagođavanja doze jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno ukidanje terapije stimulansom (videti odeljak 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Prilikom primene paliperidona zabeleženi su slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze. Pacijente sa klinički značajnim smanjenjem broja leukocita (engl. *white blood cell count*, WBC) u istoriji bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lekovima, treba pratiti tokom prvih nekoliko meseci lečenja, a na prvi znak klinički značajnog smanjenja WBC, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak terapije lekom TREVICTA. Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog groznice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, i hitno ih lečiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Kod pacijenata sa teškom neutropenijom (ukupan broj neutrofila $< 1 \times 10^9/L$) lečenje lekom TREVICTA treba obustaviti i pratiti vrednosti broja leukocita do oporavka. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka TREVICTA.

Reakcije preosetljivosti

Reakcije preosetljivosti mogu da se jave čak i kod pacijenata koji su prethodno podnosili terapiju risperidonom ili paliperidonom, primenjenim oralno (videti odeljak 4.8).

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Tokom terapije paliperidonom prijavljeni su slučajevi hiperglikemije, dijabetes melitusa i egzacerbacije već postojećeg dijabetesa, uključujući dijabetesnu komu i ketoacidozu. Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, u skladu sa uobičajenim smernicama za primenu antipsihotika. Pacijente koji su na terapiji lekom TREVICTA treba pratiti da se uoče eventualni simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente sa dijabetes melitusom treba redovno pratiti da se uoči eventualno pogoršanje kontrole koncentracije glukoze.

Povećanje telesne mase

Značajno povećanje telesne mase je prijavljeno prilikom upotrebe leka TREVICTA. Telesnu masu je potrebno redovno pratiti.

Primena kod pacijenata sa tumorima zavisnim od prolaktina

Ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju na to da prolaktin može da podstakne rast ćelija tumora dojke kod ljudi. Iako u dosadašnjim kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima nije ustanovljena jasna veza sa primenom antipsihotika, preporučuje se oprez kod pacijenata sa relevantnom istorijom bolesti. Paliperidon treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji već imaju tumor koji može da bude zavisan od prolaktina.

Ortostatska hipotenzija

Pošto deluje kao alfa-adrenergički blokator, paliperidon može kod nekih pacijenata da izazove ortostatsku hipotenziju. U kliničkim ispitivanjima leka TREVICTA, 0,3% ispitanika je prijavilo neželjenu reakciju povezanu sa ortostatskom hipotenzijom. Lek TREVICTA treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatom kardiovaskularnom bolešću (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda ili ishemija, smetnje u sprovođenju), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

Epileptični napadi (konvulzije)

Lek TREVICTA treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa epileptičnim napadima u istoriji bolesti ili drugim stanjima koja mogu da smanje prag za pojavu konvulzija.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koncentracije paliperidona u plazmi su povećane. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirens kreatinina ≥ 50 mL/min do < 80 mL/min) potrebno je prilagoditi dozu i pacijenta stabilizovati pomoću paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije i tek tada preći na lek TREVICTA. Lek TREVICTA se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirens kreatinina < 50 mL/min). (Videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primenjuje kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti sa demencijom

Lek TREVICTA nije ispitivan kod starijih pacijenata sa demencijom. Lek TREVICTA se ne preporučuje za lečenje starijih pacijenata sa demencijom zbog povećanog rizika od ukupnog mortaliteta i cerebrovaskularnih neželjenih reakcija.

Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona navedeno u tekstu u nastavku važi i za paliperidon.

Ukupni mortalitet

Meta-analiza 17 kontrolisanih kliničkih ispitivanja pokazala je da su stariji pacijenti sa demencijom koji su lečeni drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin imali povećan rizik od smrti u odnosu na placebo. Incidenca mortaliteta iznosila je 4% kod pacijenata lečenih risperidonom, u poređenju sa 3,1% kod pacijenata koji su primali placebo.

Cerebrovaskularne neželjene reakcije

U randomizovanim, placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u populaciji sa demencijom, zabeležen je približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih reakcija sa primenom nekih

atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat.

Parkinsonova bolest i demencija sa Levijevim telima

Lekari treba da procene odnos koristi i rizika kada prepisuju lek TREVICTA pacijentima sa Parkinsonovom bolešću ili demencijom sa Levijevim telima (engl. *Dementia with Lewy bodies*, DLB) budući da obe grupe pacijenata mogu da imaju povećan rizik od razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidne simptome, pojava te povećane osetljivosti može da uključi i konfuziju, otupelost i posturalnu nestabilnost sa čestim padovima.

Prijapizam

Prijavljeno je da antipsihotički lekovi (uključujući paliperidon) koji blokiraju alfa-adrenergičke receptore izazivaju priapizam. Pacijentima treba savetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe u roku od 4 sata.

Regulisanje telesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje da narušavaju sposobnost organizma da smanji osnovnu telesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća zaštita kada se lek TREVICTA propisuje pacijentima koji će biti izloženi uslovima koji mogu da doprinesu povećanju osnovne telesne temperature, npr. intenzivnom treningu, izlaganju velikoj vrućini, istovremenom uzimanju lekova sa antiholinergičkim delovanjem ili dehidraciji.

Venska tromboembolija

Tokom lečenja antipsihoticima prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (engl. *venous thromboembolism*, VTE). Budući da pacijenti koji se leče antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za razvoj VTE, pre i tokom terapije lekom TREVICTA potrebno je da se utvrde svi mogući faktori rizika za VTE i preduzmu preventivne mere.

Antiemetičko dejstvo

U prekliničkim ispitivanjima sa paliperidonom uočeno je antiemetičko dejstvo. Ako se javi kod ljudi, to dejstvo može da prikrije znake i simptome predoziranja nekim lekovima ili stanja poput opstrukcije creva, Rejovog sindroma i tumora mozga.

Primena

Mora se paziti da se izbegne nehotično ubrizgavanje leka TREVICTA u krvni sud.

Intraoperativni sindrom meke dužice

Intraoperativni sindrom meke dužice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS), zabeležen je tokom operacije katarakte kod pacijenata na terapiji lekovima koji deluju kao alfa 1a-adrenergički antagonisti, kao što je lek TREVICTA (videti odeljak 4.8).

IFIS može da poveća rizik od komplikacija na očima tokom i posle operacije. Pre hirurške intervencije, oftalmološki hirurg mora da bude upoznat sa time da li pacijent trenutno uzima ili je ranije uzimao lekove koji deluju kao alfa 1a-adrenergički antagonisti. Potencijalna korist od prekida terapije alfa 1 blokatorima pre operacije katarakte nije utvrđena, pa se mora proceniti u odnosu na rizik od prekida terapije antipsihotikom.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23mg) po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Preporučuje se oprez kad se lek TREVICTA propisuje zajedno sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, npr. antiaritmici I a grupe (npr. hinidin, dizopiramid) i antiaritmici III grupe (npr. amjodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim antibioticima (npr. fluorohinoloni), nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin). Ovaj spisak je samo okvirne prirode i nije sveobuhvatan.

Mogući uticaj leka TREVICTA na dejstvo drugih lekova

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji se metabolizuju preko izoenzima citohroma P450.

S obzirom na to da paliperidon primarno utiče na centralni nervni sistem (CNS) (videti odeljak 4.8), lek TREVICTA treba primenjivati uz oprez u kombinaciji sa drugim lekovima sa centralnim delovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opioidima, itd. ili sa alkoholom.

Paliperidon može da antagonizuje dejstvo levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako se takva kombinacija smatra neophodnom, naročito u terminalnom stadijumu Parkinsonove bolesti, treba propisati najmanju efikasnu dozu svakog od ovih lekova.

Zbog svog potencijala da izazove ortostatsku hipotenziju (videti odeljak 4.4), može se uočiti aditivno dejstvo kad se lek TREVICTA primenjuje zajedno sa drugim lekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugim antipsihoticima ili tricikličkim antidepresivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primenjuje zajedno sa drugim lekovima koji smanjuju prag za konvulzije (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, tricikličkim antidepresivima ili selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRIs), tramadolom, meflokinom itd.).

Istovremena primena oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u stanju ravnoteže (12 mg jednom dnevno) sa divalproeks-natrijumom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije uticala na farmakokinetiku valproata u stanju ravnoteže.

Ispitivanja interakcija između leka TREVICTA i litijuma nisu sprovedena; međutim, nije verovatna pojava farmakokinetičke interakcije.

Mogući uticaj drugih lekova na dejstvo leka TREVICTA

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu da budu minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza ni *in vitro*, ni *in vivo* da ovi izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istovremena primena oralnog paliperidona sa paroksetinom, snažnim CYP2D6 inhibitorom, nije pokazala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku paliperidona.

Istovremena primena oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dva puta dnevno uzrokovala je smanjenje srednje vrednosti C_{max} u stanju ravnoteže i vrednost PIK paliperidona za približno 37%. To smanjenje je u znatnoj meri uzrokovano povećanjem renalnog klirensa paliperidona za 35%, što je verovatno rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Neznatno smanjenje količine aktivne supstance koja se u nepromenjenom obliku izluči u urin ukazuje na malo dejstvo na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona kada se primenjuje zajedno sa karbamazepinom. Kod primene većih doza karbamazepina može da dođe do većih smanjenja koncentracije paliperidona u plazmi. Kad se uvodi

karbamazepin, dozu leka TREVICTA treba ponovno proceniti i po potrebi povećati. I obrnuto, kad se karbamazepin obustavlja, dozu leka TREVICTA treba ponovno proceniti i po potrebi smanjiti. Potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka TREVICTA.

Istovremena primena pojedinačne doze oralnog paliperidona u obliku tableta sa produženim oslobađanjem od 12 mg sa divalproeks-natrijumom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem (dve tablete od 500 mg jednom dnevno) dovela je do povećanja vrednosti C_{max} i PIK paliperidona za približno 50%, što je verovatno rezultat povećane oralne resorpcije. Budući da nije uočeno dejstvo na sistemski klirens, ne očekuje se klinički značajna interakcija između divalproeks-natrijuma u obliku tableta sa produženim oslobađanjem i leka TREVICTA u obliku intramuskularne injekcije. Ova interakcija nije ispitivana kod leka TREVICTA.

Istovremena primena leka TREVICTA sa risperidonom ili oralnim paliperidonom

Budući da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, potreban je oprez kada se lek TREVICTA primenjuje istovremeno sa risperidonom ili sa oralnim paliperidonom tokom dužih vremenskih perioda. Podaci o bezbednosti koji uključuju istovremenu primenu leka TREVICTA i drugih antipsihotika su ograničeni.

Istovremena primena leka TREVICTA sa psihostimulansima

Kombinovana primena psihostimulanasa (npr. metilfenidata) sa paliperidonom može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma nakon izmene u jednoj ili obema terapijama (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni paliperidona u trudnoći. U ispitivanjima na životinjama paliperidonpalmitat primenjen intramuskularno i paliperidon primenjen oralno nisu bili teratogeni, ali su zabeleženi drugi oblici reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena paliperidonu, posle rođenja postoji rizik od neželjenih reakcija koje uključuju ekstrapiramidne simptome i/ili simptome obustave, koji mogu da variraju u težini i trajanju. Prijavljeni su još i agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadgledati. Lek TREVICTA ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ukoliko je jasno da je primena neophodna.

Budući da je paliperidon otkriven u plazmi i do 18 meseci posle primene pojedinačne doze leka TREVICTA, potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka TREVICTA, budući da izloženost majke leku TREVICTA pre i tokom trudnoće može da dovede do neželjenih reakcija kod novorođenčeta.

Dojenje

Ukoliko dojioca prima terapijske doze leka, paliperidon se izlučuje u majčino mleko u tolikoj meri da su verovatni uticaji na odojčad. Budući da je paliperidon otkriven u plazmi i do 18 meseci posle primene pojedinačne doze leka TREVICTA, potrebno je da se uzme u obzir dugodelujuća priroda leka TREVICTA, budući da odojčad koja se hrane majčinim mlekom mogu da budu izložena riziku čak i ako je lek TREVICTA primenjen mnogo pre dojenja. Lek TREVICTA ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

U prekliničkim ispitivanjima nije zabeležen relevantan uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Paliperidon može imati mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog mogućeg uticaja na nervni sistem i vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid (videti odeljak 4.8). Zbog toga, pacijentima treba savetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama dok se ne odredi individualna osetljivost na lek TREVICTA.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležene neželjene reakcije kod $\geq 5\%$ pacijenata u dva dvostruko slepa, kontrolisana klinička ispitivanja leka TREVICTA su bile povećanje telesne mase, infekcija gornjih disajnih puteva, anksioznost, glavobolja, nesanica i reakcija na mestu primene injekcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Navedene su sve neželjene reakcije na lek koje su prijavljene za paliperidon po kategoriji učestalosti procenjenoj iz kliničkih ispitivanja paliperidonpalmitata. Učestalosti su definisane na sledeći način: *veoma često* ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); *povremeno* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); *retko* ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); *veoma retko* ($< 1/10000$) i *nepoznato* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije				
	Učestalost				
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		infekcija gornjih disajnih puteva, infekcija urinarnog trakta, grip	pneumonija, bronhitis, infekcija respiratornog sistema, sinuzitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, supkutani apsces	infekcija oka, akarodermatitisi	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			smanjen broj leukocita, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povećan broj eozinofila	agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^b		neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona, prisustvo glukoze u urinu	
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperglikemija, povećanje telesne mase,	dijabetes melitus ^d , hiperinsulinemija, povećan apetit,	dijabetesna ketoacidoza, hipoglikemija,	intoksikacija vodom

		zmanjenje telesne mase, zmanjen apetit	anoreksija, povečane vrednosti triglicerida u krvi, povečana koncentracija holesterola u krvi	polidipsija	
Psihijatrijski poremećaji	insomni ja ^e	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj sna, manija, zmanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, sornabulizam, efekat otupelosti, anorgazmija	poremećaj ishrane povezan sa spavanjem
Poremećaji nervnog sistema		parkinsonizam ^e , akatizija ^e , sedacija/ somno lencija, distonija ^e , vrtoglavica, diskinezija ^e , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna vrtoglavica, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	neuroleptički maligni sindrom, cerebralna ishemija, izostanak odgovora na nadražaje, gubitak svesti, zmanjen stepen svesti, konvulzije ^e , poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, titubacija glave	dijabetesna koma
Poremećaji oka			zamućen vid, konjunktivitis, suvo oko	glaukom, poremećaj pokreta očiju, kolutanje očiju, fotofobija, pojačano suzenje, hiperemija oka	<u>sindrom meke dužice</u> (<i>intraoperat ivni</i>)
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu		
Kardiološki poremećaji		tahikardija	Atrioventrikularni blok, poremećaj sprovođenja, produženi QT interval na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, izmenjenosti elektrokardiograma, palpitacije	atrijalna fibrilacija, sinusna aritmija	

Vaskularni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, naleti crvenila	ishemija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj, nazalna kongestija	dispneja, faringolaringealni bol, epistaksa	sindrom apneje u snu, pulmonalna kongestija, kongestija respiratornog trakta, krepitacije, zviždanje (pri disanju)	hiperventilacija, aspiraciona pneumonija, disfonija
Gastrointestinalni poremećaji		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, zubobolja	nelagodnost u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suva usta, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija creva, otok jezika, inkontinencija stolice, fekalom, heilitis	ileus
Hepatobilijarni poremećaji		povećane vrednosti transaminaze	povećana vrednost gama-glutamilttransferaze, povećane vrednosti enzima jetre		žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suva koža, eritem, akne	reakcija kože uzrokovane primenom leka, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, perut	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom/ toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promena boje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mišićno-koštani bol, bol u leđima, artralgija	povećana vrednost kreatin fosfokinaze u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, mišićna slabost	rabdomioliza, oticanje zglobova	neuobičajen o držanje tela
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			urinarna inkontinencija, polakiurija, dizurija	urinarna retencija	
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					Sindrom obustave leka kod novorođenčeta (videti odeljak 4.6)

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije ^e , ginekomastija, galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojčkama	prijapizam, nelagodnost u dojčkama, nabreklost dojki, uvećanje dojki, vaginalni sekret	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		pireksija, astenija, zamor, reakcija na mestu primene	edem lica, edem ^e , povišena telesna temperatura, poremećaj hoda, bol u grudima, nelagodnost u grudima, opšta slabost, induracija	hipotermija, jeza, žeđ, sindrom obustave leka, apsces na mestu primene, celulitis na mestu primene, cista na mestu primene, hematoma na mestu primene	Snižena telesna temperatura, nekroza na mestu ubrizgavanja, ulkus na mestu ubrizgavanja
Povređe, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

^a Učestalost neželjenih reakcija je određena kao „nepoznato” jer nisu bile zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa paliperidon palmitatom. One su proizašle ili iz spontanijh prijava nakon stavljanja leka na tržište čija se učestalost ne može odrediti ili su proizašle iz podataka kliničkih ispitivanja sa risperidonom (bilo kojom formulacijom) ili oralnim paliperidonom i/ili iz prijava nakon njihovog stavljanja na tržište.

^b Videti odeljak „Hiperprolaktinemija“ u nastavku.

^c Videti odeljak „Ekstrapiramidni simptomi“ u nastavku.

^d U placebo kontrolisanim studijama, dijabetes melitus je bio prijavljen kod 0,32% ispitanika koji su lečeni injekcijom paliperidon palmitata jednom mesečno u poređenju sa 0,39% u placebo grupi. Ukupna učestalost iz svih kliničkih studija je bila 0,65% kod svih ispitanika lečenih injekcijom paliperidon palmitata jednom mesečno.

^e **Nesanicu uključuje:** početnu nesanicu (otežano usvajanje), nesanicu u toku noći; **Konvulzije uključuju:** *grand mal* napade; **Edem uključuje:** generalizovani edem, periferni edem, testasti edem (engl. *pitting oedema*); **Poremećaj menstrualnog ciklusa uključuje:** kašnjenja menstrualnog krvarenja, neredovan menstrualni ciklus, oligomenoreju.

Neželjena dejstva zabeležena sa formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, zato su profili neželjenih reakcija na ova jedinjenja (uključujući i oralne formulacije i one koje se primenjuju injekcijom) međusobno povezani.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Anafilaktička reakcija

Slučajevi anafilaktičke reakcije posle ubrizgavanja paliperidon palmitata u obliku 1-mesečne injekcije bili su prijavljeni retko tokom perioda nakon stavljanja leka na tržište kod pacijenata koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (videti odeljak 4.4).

Reakcije na mestu primene injekcije

U kliničkim ispitivanjima leka TREVICTA, 5,3 % ispitanika prijavilo je neželjenu reakciju u vezi sa mestom primene injekcije. Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan, niti je doveo do obustave terapije. Na osnovu procene istraživača, induracija, crvenilo i otok nisu bili prisutni ili su bili blagi u $\geq 95\%$ procena. Bol na mestu primene injekcije koji su ispitanici ocenjivali vizuelnom analognom skalom, bio je mali, a intenzitet se sa vremenom smanjivao.

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

U kliničkim ispitivanjima leka TREVICTA, akatizija je zabeležena kod 3,9 %, diskinezija kod 0,8%, distonija kod 0,9%, parkinsonizam kod 3,6%, i tremor kod 1,4% ispitanika.

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS) uključivali su objedinjenu analizu sledećih izraza: parkinsonizam (koji uključuje ekstrapiramidalni poremećaj, ekstrapiramidalne simptome, fenomen „on-off“, Parkinsonovu bolest, parkinsoničnu krizu, hipersekreciju pljuvačke, mišićno-koštanu ukočenost, parkinsonizam, salivacija, rigidnost simptom zupčastog točka, bradikineziju, hipokineziju, lica nalik na masku, stegnutost mišića, akineziju, rigiditet potiljka, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, izmenjen glabelarni refleks, i parkinsonični tremor u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, horeja, poremećaj kretanja, mišićni trzaji, horeoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, cervikalni spazam, emprostotonus, okulogirnu krizu, oromandibularnu distoniju, *risus sardonicus*, tetaniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurototonus, spazam jezika i trizmus), kao i tremor.

Povećanje telesne mase

U dugotrajnom randomizovanom ispitivanju obustave leka, kod 10% ispitanika u grupi koja je primala lek TREVICTA i 1% ispitanika koji su primali placebo prijavljeno je neuobičajeno povećanje telesne mase $\geq 7\%$ od dvostruko slepe početne vrednosti do dvostruko slepog kraja terapije. S druge strane, neuobičajeno smanjenje telesne mase ($\geq 7\%$) od dvostruko slepe početne vrednosti do dvostruko slepog kraja terapije prijavljeno je kod 1% ispitanika u grupi koja je primala lek TREVICTA i 8% ispitanika koji su primali placebo. Srednja vrednost promene u telesnoj težini od dvostruko slepe početne vrednosti do dvostruko slepog kraja terapije iznosila je + 0,94 kg za grupu koja je primala lek TREVICTA odnosno - 1,28 kg za grupe koje su primale placebo.

Hiperprolaktinemija

Tokom dvostruko slepe faze dugotrajnog randomizovanog ispitivanja obustave leka, zabeleženo je povećanje koncentracije prolaktina preko referentnog raspona ($> 13,13$ nanograma/mL kod muškaraca i $> 26,72$ nanograma/mL kod žena) u većem procentu kod muškaraca i žena u grupi koja je primala lek TREVICTA nego u grupi koja je primala placebo (9% prema 3% i 5% prema 1%, redom). U grupi koja je primala lek TREVICTA, srednja vrednost promene od dvostruko slepe početne vrednosti do dvostruko slepog kraja lečenja iznosila je +2,90 nanograma/mL za muškarce (prema -10,26 nanograma/mL u grupi koja je primala placebo) i +7,48 nanograma/mL za žene (prema -32,93 nanograma/mL u grupi koja je primala placebo). Jedna žena (2,4%) u grupi koja je primala lek TREVICTA imala je amenoreju kao neželjenu reakciju, dok kod žena u grupi koja je primala placebo nisu zabeležene neželjene reakcije potencijalno vezane uz prolaktin. Ni u jednoj grupi kod muškaraca nije bilo neželjenih reakcija potencijalno vezanih uz prolaktin.

Dejstva koja se odnose na klasu lekova

Kod primene antipsihotika može doći do produženja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i *Torsade de pointes*.

Uz lečenje antipsihoticima prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze (nepoznata učestalost).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Uopšteno, očekivani znaci i simptomi su oni koji proizilaze iz prekomerno izraženih poznatih farmakoloških dejstava paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produženje QT intervala i ekstrapiramidalni simptomi. Kod jednog pacijenta posle predoziranja oralnim oblikom paliperidona prijavljene su *Torsade de pointes* i ventrikularna fibrilacija. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost predoziranja većim brojem lekova.

Zbrinjavanje

Kod procene potrebnog lečenja i oporavka treba uzeti u obzir produženo oslobađanje leka i dugo poluvreme eliminacije paliperidona. Ne postoji specifični antidot za paliperidon. Potrebno je primeniti opšte potporne mere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost disajnih puteva i obezbediti odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti praćenje kardiovaskularne funkcije što treba da uključuje kontinuirani elektrokardiografski monitoring kako bi se uočile moguće aritmije. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba korigovati odgovarajućim merama kao što su intravenska nadoknada tečnosti i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma treba primeniti antiholinergičke lekove. Pacijenta je potrebno strogo nadzirati i nastaviti praćenje sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, ostali antipsihotici

ATC šifra: N05AX13

Lek TREVICTA sadrži racemsku mešavinu (+)- i (-)-paliperidona.

Mehanizam dejstva

Paliperidon je selektivni blokator dejstva monoamina, čija se farmakološka svojstva razlikuju od svojstava klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno vezuje na serotoninske 5-HT₂ i dopaminske D₂ receptore. Paliperidon takođe blokira i alfa 1-adrenergičke receptore, i u nešto manjoj meri H₁ histaminske i alfa 2-adrenergičke receptore. Farmakološko delovanje (+)- i (-)- enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slično.

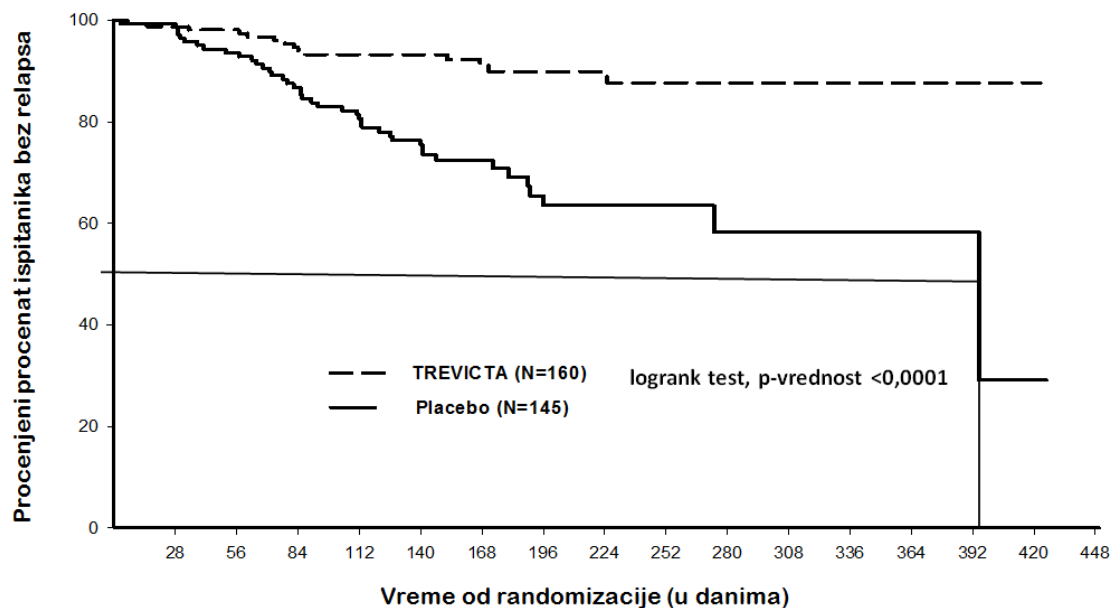
Paliperidon se ne vezuje za holinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan D2-antagonist, za koji se veruje da ublažava simptome shizofrenije, on uzrokuje manju katalepsiju i manje smanjuje motorne funkcije od klasičnih neuroleptika. Dominantni centralni antagonizam serotonina može da umanjiti svojstvo paliperidona da izaziva ekstrapiramidalna neželjena dejstva.

Klinička efikasnost

Efikasnost leka TREVICTA u terapiji održavanja za lečenje shizofrenije kod ispitanika koji su odgovarajuće lečeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije tokom najmanje četiri meseca pri čemu su dve poslednje doze bile iste jačine, procenjena je u jednom dugotrajnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju obustave leka i jednom dugotrajnom, dvostruko slepom, aktivno kontrolisanom ispitivanju neinferiornosti. U oba ispitivanja, primarni ishod zasnivao se na relapsu.

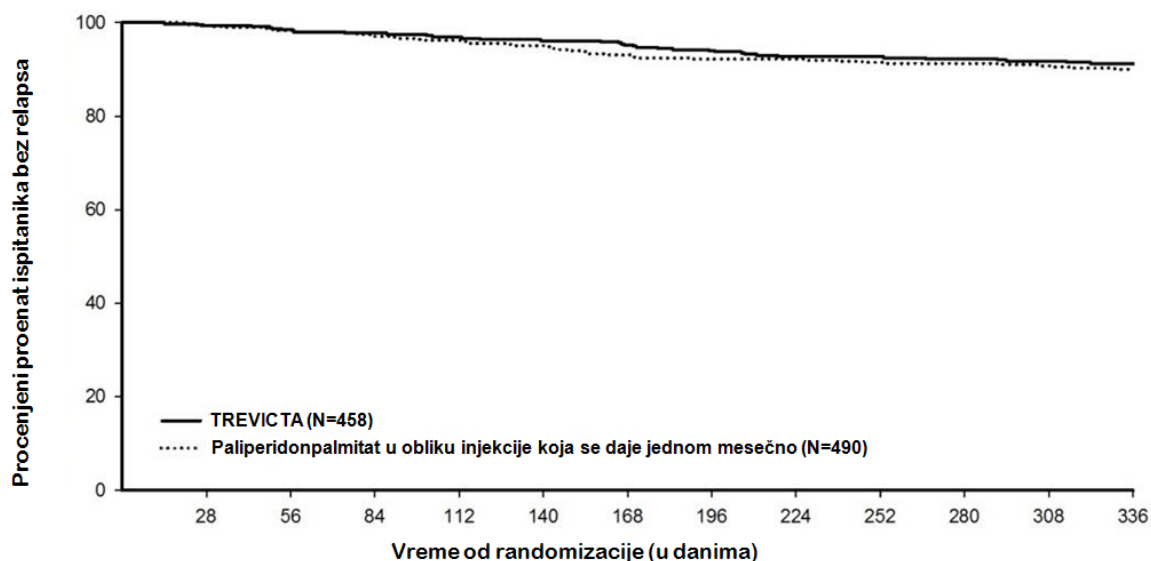
U dugotrajnom randomizovanom ispitivanju obustave leka, 506 odraslih ispitanika koji su zadovoljili DSM-IV kriterijume za shizofreniju bili su uključeni u otvorenu prelaznu fazu i bili lečeni fleksibilnim dozama paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije primenjenim u deltoidni ili glutealni mišić (50-150 mg) tokom 17 nedelja (doze su se prilagođavale 5. i 9. nedelje). Zatim je ukupno 379 ispitanika primilo pojedinačnu dozu leka TREVICTA ili u deltoidni ili u glutealni mišić u otvorenoj fazi stabilizacije (doza je bila 3,5 puta veća od poslednje doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije). Ispitanici za koje se smatralo da su klinički stabilni su zatim na kraju 12. nedelje faze stabilizacije bili randomizovani u odnosu 1:1 u grupe da primaju lek TREVICTA ili placebo u različitom trajanju dvostruko slepe faze (doza leka TREVICTA bila je ista kao poslednja doza primljena tokom faze stabilizacije; ova doza je ostala nepromenjena kroz dvostruko slepu fazu). U tom periodu, 305 simptomatski stabilnih ispitanika bilo je randomizovano da nastave lečenje lekom TREVICTA (n = 160) ili placebom (n = 145) do relapsa, ranije obustave leka, ili kraja ispitivanja. Primarna promenljiva efikasnosti bilo je vreme do prvog relapsa. Ispitivanje je završeno na osnovu prethodno planirane povremene analize (engl. *interim analysis*) koja je obavljena pošto je 283 ispitanika randomizovano i zabeleženo 42 slučaja relapsa.

Na osnovu završne analize (N=305), 42 ispitanika (29,0%) u placebo grupi i 14 ispitanika (8,8%) u grupi koja je primala lek TREVICTA je doživelo relaps tokom dvostruko slepe faze. *Hazard ratio* bio je 3,81 (95% CI: 2,08; 6,99) što ukazuje na 74% smanjenje rizika od relapsa sa lekom TREVICTA u poređenju sa placebom. *Kaplan-Meier*-ov grafikon vremena do relapsa po terapijskoj grupi prikazan je na Slici 1. Postojala je značajna razlika ($p < 0,0001$) u vremenu do relapsa između dve terapijske grupe, u korist leka TREVICTA. Vreme do relapsa u grupi koja je primala placebo (medijana 395 dana) je bilo značajno kraće nego u grupi koja je primala lek TREVICTA (medijana se nije mogla proceniti zbog malog procenta ispitanika sa relapsom [8,8%]).



Slika 1: Kaplan-Meier-ov grafikon vremena do relapsa – Završna analiza

U ispitivanju neinferiornosti, 1429 akutno bolesnih ispitanika (početni srednji ukupni skor PANSS: 85,7) koji su zadovoljili DSM-IV kriterijume za shizofreniju bili su uključeni u otvorenu fazu i lečeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije tokom 17 nedelja. Doza se mogla prilagoditi (tj. 50 mg, 75 mg, 100 mg, ili 150 mg) u 5. i 9. nedelji davanja injekcija, a mesto ubrizgavanja moglo je biti deltoidni ili glutealni mišić. Ispitanici koji su zadovoljili kriterijume za randomizaciju u 14. i 17. nedelji, njih 1016 bili su randomizovani u odnosu 1:1 da nastave sa paliperidonpalmitatom u obliku 1-mesečne injekcije ili da pređu na lek TREVICTA sa 3,5 puta većom dozom od 1-mesečne injekcije paliperidonpalmitata 9. i 13. nedelje tokom 48 nedelja. Ispitanici su primili lek TREVICTA jednom na svaka 3 meseca i injekciju placeba tokom ostalih meseci kako bi se održala slepa priroda ispitivanja. Primarni parameter praćenja za efikasnost u ispitivanju bio je procenat ispitanika koji nisu imali relaps na kraju 48-nedeljne dvostruko slepe faze na osnovu Kaplan-Meier-ove 48-nedeljne procene (lek TREVICTA: 91,2%, paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije: 90,0%). Medijana vremena do relapsa nije se mogla proceniti ni u jednoj grupi zbog malog procenta ispitanika sa relapsom. Razlika (95% CI) između terapijskih grupa bila je 1,2% (-2,7%, 5,1%), čime se postigao kriterijum neinferiornosti na osnovu granice od -10%. Prema tome, grupa lečena lekom TREVICTA nije bila inferiorna u odnosu na paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije. Poboljšanja u funkcionisanju, merena prema skali ličnog i društvenog funkcionisanja (engl. *Personal and Social Performance scale*, PSP), koja su zabeležena tokom otvorene faze stabilizacije bila su održana i tokom dvostruko slepe faze za obe terapijske grupe.



Slika 2: Kaplan-Majerov grafikon vremena do relapsa koji poređuje lek TREVICTA i paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije

Rezultati efikasnosti bili su konzistentni između populacionih podgrupa (pol, starost i rasa) u oba ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka TREVICTA u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa shizofrenijom (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Zbog izuzetno slabe rastvorljivosti u vodi, paliperidonpalmitat u obliku 3-mesečne injekcije se posle intramuskularne injekcije sporo rastvara pre nego što se hidrolizuje u paliperidon i resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Oslobođanje aktivne supstance počinje već prvog dana i traje do kraja 18 meseci.

Podaci prikazani u ovom odeljku baziraju se na populacionoj farmakokinetičkoj analizi. Posle pojedinačne doze leka TREVICTA date u obliku intramuskularne injekcije, koncentracije paliperidona u plazmi postepeno rastu do maksimalnih koncentracija u plazmi pri medijani T_{max} od 30-33 dana. Posle intramuskularne injekcije leka TREVICTA u dozama od 175 - 525 mg u deltoidni mišić, zabeležena je prosečno 11 – 12 % viša C_{max} nego sa injekcijom u glutealni mišić. Profil oslobođanja i režim doziranja leka TREVICTA rezultiraju održivim terapijskim koncentracijama. Nakon primene leka TREVICTA, ukupna izloženost paliperidonu bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 175 - 525 mg, i C_{max} je bila približno proporcionalna dozi. Prosečni odnos najveće i najmanje (engl. *trough*) koncentracije leka TREVICTA u stanju ravnoteže iznosio je 1,6 posle ubrizgavanja u glutealni mišić i 1,7 posle ubrizgavanja u deltoidni mišić.

Vezivanje racemskog paliperidona za proteine plazme iznosi 74%.

Posle primene leka TREVICTA, (+) i (-) enantiomeri paliperidona se međusobno konvertuju jedan u drugi, tako da odnos vrednosti PIK-a (+) i (-) enantiomera iznosi približno 1,7-1,8.

Biotransformacija i eliminacija

U ispitivanju oralnog ^{14}C -paliperidona sa trenutnim oslobađanjem, nedelju dana posle primene jednokratne oralne doze od 1 mg ^{14}C -paliperidona sa trenutnim oslobađanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon u jetri ne metabolizuje u velikoj meri. Približno 80% primenjene radioaktivne doze izlučeno je u urinu, a 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih ni na jedan ne otpada više od 10% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 učestvuju u metabolizmu paliperidona, nema dokaza *in vivo* da ovi izoenzimi igraju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da posle oralne primene paliperidona nema značajne razlike u prividnom klirensu paliperidona između brzih i sporih metabolizera supstrata CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrozomima ljudske jetre pokazala su kako paliperidon ne inhibira značajno metabolizam lekova koje metabolizuju izoenzimi citohroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

In vitro ispitivanja pokazala su da je paliperidon supstrat P-glikoproteina i u velikim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nema podataka iz *in vivo* ispitivanja, i nije utvrđena klinička relevantnost.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, medijana prividnog biološkog poluvremena paliperidona posle primene leka TREVICTA u rasponu doza od 175 - 525 mg dostiže raspon od 84 - 95 dana posle ubrizgavanja u deltoidni mišić, odnosno 118-139 dana posle ubrizgavanja u glutealni mišić.

Dugodelujuća 3-mesečna injekcija paliperidonpalmitata u poređenju sa drugim oblicima paliperidona

Lek TREVICTA je dizajniran tako da oslobađa paliperidon tokom perioda od 3 meseca, dok se paliperidonpalmitat u obliku 1-mesečne injekcije primenjuje jednom mesečno. Lek TREVICTA, kada se primenjuje u dozama koje su 3,5 puta veće od odgovarajućih doza paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije (videti odeljak 4.2), dovodi do izloženosti paliperidonu sličnoj onoj sa odgovarajućim mesečnim dozama paliperidonpalmitata u obliku 1-mesečne injekcije i odgovarajućim dozama tableta paliperidona sa produženim oslobađanjem jednom dnevno. Raspon izloženosti leku TREVICTA ograničen je rasponom izloženosti za odobrene jačine doza paliperidon tableta sa produženim oslobađanjem.

Oštećenje funkcije jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizuje u velikoj meri. Iako lek TREVICTA nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju oralnog paliperidona kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B), koncentracije slobodnog paliperidona u plazmi bile su slične kao kod zdravih ispitanika. Paliperidon nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek TREVICTA nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Dispozicija jednokratne oralne doze od 3 mg tableta paliperidona sa produženim oslobađanjem ispitivano je kod ispitanika sa različitim stepenima bubrežne funkcije. Eliminacija paliperidona se smanjila sa smanjenjem procenjenog klirensa kreatinina. Kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za prosečno 32% kod blagog (vrednost CrCl = 50 do < 80 mL/min), 64% kod umerenog (vrednost CrCl = 30 do < 50 mL/min) i 71% kod teškog (vrednost CrCl = 10 do < 30 mL/min) oštećenja funkcije bubrega, što odgovara prosečnom porastu izloženosti (vrednost PIK_{inf}) za 1,5; 2,6 i 4,8 puta, redom, u odnosu na zdrave ispitanike.

Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa životnim dobom.

Indeks telesne mase (engl. *Body mass index*, BMI)/ telesna masa

Smanjena vrednost C_{max} zabeležena je kod ispitanika sa prekomernom telesnom masom i kod gojaznih ispitanika. U prividnom stanju ravnoteže sa lekom TREVICTA, najmanje koncentracije bile su slične kod ispitanika sa normalnom telesnom masom, sa prekomernom telesnom masom i kod gojaznih ispitanika.

Rasa

Populaciona farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa rasom.

Pol

Populaciona farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa polom.

Pušački status

Na osnovu *in vitro* ispitivanja u kojima su korišćeni enzimi jetre ljudi, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje zato ne treba da utiče na farmakokinetiku paliperidona. Dejstvo pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivano sa lekom TREVICTA. Populaciona farmakokinetička analiza na osnovu podataka sa oralnim paliperidonom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem pokazala je nešto manju izloženost paliperidonu kod pušača u poređenju sa nepušačima. Ta razlika verovatno nije klinički relevantna.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidonpalmitata primenjenog intramuskularnom injekcijom (u obliku 1-mesečne injekcije) kao i oralno primenjenog paliperidona na pacovima i psima, pokazala su pretežno farmakološka dejstva, poput sedacije i promena na mlečnim žlezdama i genitalijama izazvanih prolaktinom. Kod životinja lečenih paliperidonpalmitatom zabeležena je zapaljenska reakcija na mestu primene intramuskularne injekcije. Ponekad je dolazilo do stvaranja apscesa.

U ispitivanjima reprodukcije na pacovima sa oralno primenjenim risperidonom, koji se u velikoj meri pretvara u paliperidon kod pacova i ljudi, uočena su neželjena dejstva na telesnu masu na rođenju i preživljavanje mladunčadi. Nakon intramuskularne primene paliperidonpalmitata skotnim ženjkama pacova u dozama do najveće doze (160 mg/ kg/ dan) što odgovara 2,2 puta većem nivou izloženosti nego kod ljudi uz primenu najveće preporučene doze od 525 mg, nisu zabeleženi ni embriotoksičnost, ni malformacije. Drugi antagonisti dopamina koji su se davali skotnim životinjama uzrokovali su negativna dejstva na učenje i razvoj motorike kod mladunaca.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima kancerogenosti oralne primene risperidona na pacovima i miševima zabeležen je povećan broj adenoma hipofize (kod miševa), endokrinih adenoma pankreasa (kod pacova) i adenoma mlečnih žlezda (u obe vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno ubrizgavanog paliperidonpalmitata ispitan je na pacovima. Utvrđeno je statistički značajno povećanje broja adenokarcinoma mlečnih žlezda kod ženki pacova pri dozama od 10, 30 i 60 mg/ kg/ mesec. Kod mužjaka pacova je uočeno statistički značajno povećanje broja adenoma i karcinoma mlečnih žlezda pri dozama od 30 i 60 mg/ kg/ mesec, što je nivo izloženosti 0,6 odnosno 1,2 puta veći od onoga pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 525 mg. Ovi tumori mogu biti povezani sa produženim antagonizmom dopaminskih D2 receptora i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodara u smislu rizika za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Polisorbat 20;
Makrogol 4000;
Limunska kiselina, monohidrat;
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

263 mg

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (kopolimer cikloolefina) sa 1,32 mL suspenzije, sa klipnim čepom, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) sa sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G, 1½ inča) i sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 25,4 mm (22G, 1 inč).

350 mg

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (kopolimer cikloolefina) sa 1,75 mL suspenzije, sa klipnim čepom, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) sa sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G, 1½ inča) i sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 25,4 mm (22G, 1 inč).

525 mg

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (kopolimer cikloolefina) sa 2,63 mL suspenzije, sa klipnim čepom, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) sa sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G, 1½ inča) i sigurnosnom iglom tankih zidova dimenzija 0,72 mm x 25,4 mm (22G, 1 inč).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan napunjeni injekcioni špric, 2 igle i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Detaljna uputstva za upotrebu i rukovanje lekom TREVICTA nalaze se u Uputstvu za lek (videti *Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*).

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

TREVICTA, 263 mg/1,315 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

515-01-02013-22-001

TREVICTA, 350 mg/1,750 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

515-01-02015-22-001

TREVICTA, 525 mg/2,625 mL, suspenzija za injekciju sa produženim oslobađanjem:

515-01-02016-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.10.2017.

Datum obnove dozvole: 05.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.