

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TREVICTA 175 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
TREVICTA 263 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
TREVICTA 350 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
TREVICTA 525 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

175 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 273 mg paliperidonpalmitata u 0,88 ml, što odgovara 175 mg paliperidona.

263 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 410 mg paliperidonpalmitata u 1,32 ml, što odgovara 263 mg paliperidona.

350 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 546 mg paliperidonpalmitata u 1,75 ml, što odgovara 350 mg paliperidona.

525 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 819 mg paliperidonpalmitata u 2,63 ml, što odgovara 525 mg paliperidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.
Suspenzija je bijele do gotovo bijele boje. Suspenzija je pH neutralna (otprilike 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TREVICTA, 3-mjesečna injekcija, je indicirana kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika koji su klinički stabilni na paliperidonpalmitatu u obliku 1-mjesečne injekcije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Na 3-mjesečnu injekciju paliperidonpalmitata mogu prijeći bolesnici koji su odgovarajuće liječeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije (poželjno kroz četiri ili više mjeseci), te ne zahtijevaju prilagodbu doze.

Liječenje lijekom TREVICTA treba započeti u vrijeme sljedeće zakazane doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije (± 7 dana). Doza lijeka TREVICTA treba se temeljiti na prethodnoj dozi

paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije uz primjenu 3,5 puta više doze kako je prikazano u sljedećoj tablici:

Doze lijeka TREVICTA za bolesnike odgovarajuće liječene paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije

Ukoliko je posljednja doza paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije bila	Započeti liječenje lijekom TREVICTA u sljedećoj dozi
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Ne postoji ekvivalentna doza lijeka TREVICTA dozi od 25 mg paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije, što nije ispitivano.

Nakon početne doze lijeka TREVICTA, lijek TREVICTA treba primjenjivati putem intramuskularne injekcije jedanput svaka 3 mjeseca ($\pm$ 2 tjedna, također vidjeti dio Propuštene doze).

Ako je potrebno, prilagodba doze lijeka TREVICTA može se napraviti svaka 3 mjeseca s povećanjem doze unutar raspona od 175 mg do 525 mg na temelju na individualne podnošljivosti bolesnika i/ili djelotvornosti. Zbog dugodjelujuće prirode lijeka TREVICTA, bolesnikov odgovor na prilagođenu dozu možda neće biti vidljiv nekoliko mjeseci (vidjeti dio 5.2). Ako bolesnik i dalje ostane simptomatski, potrebno ga je zbrinuti sukladno kliničkoj praksi.

Prijelaz s drugih antipsihotika

Bolesnici ne smiju prelaziti izravno s drugih antipsihotika jer se liječenje 3-mjesečnim injekcijama paliperidonpalmitata smije započeti tek nakon što je bolesnik stabiliziran na liječenje 1-mjesečnim injekcijama paliperidonpalmitata.

Prijelaz s lijeka TREVICTA na druge antipsihotike

Ako se prekine liječenje lijekom TREVICTA, moraju se uzeti u obzir njegova obilježja produljenog oslobađanja.

Prijelaz s lijeka TREVICTA na paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije

Kod prijelaza s lijeka TREVICTA na paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije, paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije potrebno je primijeniti u vrijeme primjene sljedeće doze lijeka TREVICTA uz primjenu 3,5 puta niže doze kako je prikazano u sljedećoj tablici. Početno doziranje kako je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka za paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije nije potrebno. Doziranje paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije potrebno je nastaviti u mjesečnim intervalima kako je opisano u njegovom sažetku opisa svojstava lijeka.

Doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije u bolesnika koji prelaze s lijeka TREVICTA

Ako je posljednja doza lijeka TREVICTA	Započeti paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije 3 mjeseca kasnije u sljedećoj dozi
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Prijelaz s lijeka TREVICTA na oralni paliperidon u obliku tableta s produljenim oslobađanjem jedanput na dan

Kod prijelaza s lijeka TREVICTA na paliperidon u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, doziranje paliperidona jednom dnevno u obliku tableta s produljenim oslobađanjem treba započeti 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka TREVICTA i nastaviti liječenje s paliperidonom u obliku

tableta s produljenim oslobađanjem kako je opisano u tablici ispod. Sljedeća tablica prikazuje preporučene režime pretvorbe doze kako bi se bolesnicima prethodno stabiliziranim na različitim dozama lijeka TREVICTA omogućilo da održe sličnu izloženost paliperidonu s paliperidonom u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

Doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u bolesnika koji prelaze s lijeka TREVICTA*

Posljednja doza lijeka TREVICTA (tjedan 0)	Broj tjedana nakon posljednje doze lijeka TREVICTA		
	12. do uključivo 18. tjedan	19. do uključivo 24. tjedan	od 25. tjedna nadalje
	Dnevna doza paliperidona u obliku tableta s produljenim 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 doze paliperidona u obliku tableta s produljenim oslobađanjem jedanput dnevno trebaju biti individualno prilagođene pojedinom bolesniku, uzimajući u obzir varijable poput razloga za prijelaz, odgovora na prethodno liječenje paliperidonom, težine psihotičnih simptoma, i/ili sklonosti nuspojavama.

Propuštene doze

Prozor za doziranje

Lijek TREVICTA treba injicirati jedanput svaka 3 mjeseca. Kako bi se izbjeglo propuštanje doze lijeka TREVICTA bolesnicima se injekcija može primijeniti do 2 tjedna prije ili poslije 3-mjesečne vremenske točke.

Propuštene doze

Ako je zakazana doza propuštena i vrijeme od zadnje injekcije iznosi	Aktivnost
> 3½ mjeseca do 4 mjeseca	Injekciju treba primijeniti što je prije moguće i zatim nastaviti s rasporedom 3-mjesečne primjene injekcije
4 mjeseca do 9 mjeseci	Primijeniti preporučeni režim ponovnog započinjanja kako je prikazano u tablici ispod.
> 9 mjeseci	Ponovno započeti liječenje s paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije kako je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka za taj lijek. Lijek TREVICTA zatim može biti ponovo uveden nakon što se bolesnik primjereno liječio s paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije poželjno tijekom četiri ili više mjeseci.

Preporučeni režim ponovnog započinjanja liječenja nakon propuštanja lijeka TREVICTA od 4 do 9 mjeseci

Ako je posljednja doza lijeka TREVICTA bila	Primijeniti paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije, dvije doze u razmaku od jednog tjedna (u deltoidni mišić)		Zatim primijeniti lijek TREVICTA (u deltoidni ^a ili glutealni mišić)
	1. dan	8. dan	1 mjesec nakon 8. 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

^a Također vidjeti *Informacije namijenjene liječnicima ili zdravstvenim radnicima* za odabir igle za deltoidnu injekciju na temelju tjelesne težine.

Posebne populacije

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene u osoba starijih od 65 godina nisu ustanovljene.

Općenito, preporučene doze lijeka TREVICTA za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom iste su kao i za mlađe odrasle bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju, vidjeti odjeljak *Oštećenje bubrega* ispod za preporuke doziranja u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje bubrega

TREVICTA nije ispitivana u bolesnika s bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) potrebno je prilagoditi dozu i bolesnike stabilizirati uz uporabu paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije, te nakon toga prijeći na lijek TREVICTA.

TREVICTA se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina < 50 ml/min).

Oštećenje jetre

TREVICTA nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre. Na temelju iskustva s oralnim oblikom paliperidona, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Budući da paliperidon nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, u takvih se bolesnika preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka TREVICTA u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

TREVICTA je namijenjena samo za intramuskularnu primjenu. Ne smije se primijeniti niti jednim drugim putem. Svaku injekciju smije primijeniti isključivo zdravstveni radnik dajući punu dozu u jednoj injekciji. Lijek treba injicirati polako, duboko u deltoidni ili glutealni mišić. U slučaju nelagode na mjestu primjene injekcije treba razmotriti promjenu s glutealnog na deltoidni mišić (i obrnuto) za buduće injekcije (vidjeti dio 4.8).

Lijek TREVICTA se mora primijeniti koristeći isključivo iglu tankih stijenki koja se nalazi u pakiranju lijeka TREVICTA. Igle iz pakiranja paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije ili druge komercijalno dostupne igle ne smiju se upotrebljavati kada se primjenjuje lijek TREVICTA (vidjeti *Informacije namijenjene liječnicima ili zdravstvenim radnicima*).

Prije primjene, sadržaj napunjene štrcaljke treba vizualno pregledati za slučaj stranih čestica i promjene boje. **Važno je snažno protresti štrcaljku s vrhom okrenutim prema gore i labavim ručnim zglobovom tijekom najmanje 15 sekundi kako bi se osigurala homogena suspenzija. Lijek TREVICTA treba primijeniti unutar 5 minuta nakon protresanja.** Ako prođe više od 5 minuta prije injiciranja, ponovno snažno protresite najmanje 15 sekundi kako bi resuspendirali lijek (vidjeti *Informacije namijenjene liječnicima ili zdravstvenim radnicima*).

Primjena u deltoidni mišić

Preporučena veličina igle za primjenu lijeka TREVICTA u deltoidni mišić određena je tjelesnom težinom bolesnika.

- Za bolesnike tjelesne težine ≥ 90 kg potrebno je koristiti iglu tankih stijenki veličine 1½ inča, 22 gauge (G) (0,72 mm x 38,1 mm).
- Za bolesnike tjelesne težine < 90 kg potrebno je koristiti iglu tankih stijenki veličine 1 inča, 22 gauge (G) (0,72 mm x 25,4 mm).

Injekciju treba primijeniti u sredinu deltoidnog mišića. Deltoidne injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni deltoidni mišić.

Primjena u glutealni mišić

Za primjenu lijeka TREVICTA u glutealni mišić preporučuje se igla tankih stijenki veličine 1½ inča, 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) bez obzira na tjelesnu težinu bolesnika. Injekciju treba primijeniti u gornji vanjski kvadrant glutealnog mišića. Glutealne injekcije treba primjenjivati naizmjenice u lijevi i desni glutealni mišić.

Nepotpuna primjena

Kako bi se izbjegla nepotpuna primjena lijeka TREVICTA, unutar 5 minuta prije primjene potrebno je snažno protresti napunjenu štrcaljku najmanje 15 sekundi kako bi se osigurala homogena suspenzija (vidjeti *Informacije namijenjene liječnicima ili zdravstvenim radnicima*).

Međutim, u slučaju nepotpuno injicirane doze, preostalu dozu u štrcaljki ne smije se ponovo injicirati te se ne smije dati druga doza lijeka, budući da je teško procijeniti količinu doista primijenjene doze. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnika i zbrinuti ga kao što je klinički prikladno do sljedeće zakazane 3-mjesečne injekcije lijeka TREVICTA.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na risperidon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u bolesnika u stanju akutne agitacije ili teškom psihotičnom stanju

TREVICTA se ne smije primijeniti u zbrinjavanju stanja akutne agitacije ili teških psihotičnih stanja kada je potrebna trenutna kontrola simptoma.

QT interval

Potreban je oprez kod propisivanja paliperidona bolesnicima s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT interval.

Maligni neuroleptički sindrom

Kod primjene paliperidona prijavljen je maligni neuroleptički sindrom (MNS), obilježen hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, promjenom svijesti i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika pojave znakovi ili

simptomi koji ukazuju na MNS, potrebno je prekinuti primjenu paliperidona. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka TREVICTA.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije koju obilježavaju ritmički nevoljni pokreti, pretežno jezika i/ili lica. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući i paliperidon. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka TREVICTA.

U bolesnika koji istodobno uzimaju psihostimulans (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, jer se prilikom prilagodbe doziranja jednog ili oba lijeka mogu pojaviti ekstrapiramidni simptomi. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze bili su prijavljeni uz paliperidon. Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazavana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak liječenja lijekom TREVICTA. Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila $< 1 \times 10^9/l$) trebaju prestati liječenje lijekom TREVICTA, te im je potrebno pratiti leukocite do oporavka. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka TREVICTA.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti čak i u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (vidjeti dio 4.8).

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa, uključujući dijabetičku komu i ketoacidozu, prijavljeni su tijekom liječenja paliperidonom. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe lijekom TREVICTA, treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom treba redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje težine prijavljeno je pri uzimanju lijeka TREVICTA. Težinu je potrebno redovito kontrolirati.

Primjena u bolesnika s tumorima ovisnim o prolaktinu

Ispitivanja kulture tkiva ukazuju da prolaktin može stimulirati rast stanica tumora dojke u ljudi. Iako u dosadašnjim kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima nije ustanovljena jasna poveznica s primjenom antipsihotika, preporučuje se oprez u bolesnika s relevantnom povijesti bolesti. Paliperidon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim tumorom koji može biti ovisan o prolaktinu.

Ortostatska hipotenzija

Uslijed toga što djeluje kao alfa-adrenergički blokator, paliperidon može u nekih bolesnika uzrokovati ortostatsku hipotenziju. U kliničkim ispitivanjima s lijekom TREVICTA, 0,3% ispitanika prijavilo je nuspojavu povezanu s ortostatskom hipotenzijom. Lijek TREVICTA treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (npr. srčano zatajenje, infarkt miokarda ili ishemija,

smetnje provođenja), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju u bolesnika (npr. dehidracija i hipovolemija).

Napadaji

Lijek TREVICTA treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s napadajima u povijesti bolesti ili drugim stanjima koja mogu sniziti konvulzivni prag.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega koncentracije paliperidona u plazmi su povišene. Kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) potrebno je prilagoditi dozu, te bolesnika stabilizirati na paliperidonpalmitatu u obliku 1-mjesečne injekcije i tada prijeći na lijek TREVICTA. TREVICTA se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). (Vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje u takvih bolesnika.

Stariji bolesnici s demencijom

TREVICTA nije ispitivana u starijih bolesnika s demencijom. TREVICTA se ne preporučuje za liječenje starijih bolesnika s demencijom zbog povećanog rizika od ukupnog mortaliteta i cerebrovaskularnih nuspojava.

Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona prikazano u daljnjem tekstu vrijedi i za paliperidon.

Ukupni mortalitet

Metaanaliza 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazala je da stariji bolesnici s demencijom koji su liječeni drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin, imaju povećan rizik od smrti u odnosu na placebo. Incidencija mortaliteta iznosila je 4% u bolesnika liječenih s risperidonom, u usporedbi s 3,1% u bolesnika koji su primali placebo.

Cerebrovaskularne nuspojave

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u populaciji s demencijom, zabilježen je oko 3 puta veći rizik za cerebrovaskularne nuspojave uz primjenu nekih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici trebaju procijeniti koliko korisni učinci nadilaze rizike pri propisivanju lijeka TREVICTA bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima budući da obje skupine bolesnika mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Uz ekstrapiramidne simptome, pojava te povećane osjetljivosti može uključivati konfuziju, tupost i posturalnu nestabilnost s čestim padovima.

Prijapizam

Zabilježeno je da antipsihotički lijekovi (uključujući paliperidon) s blokirajućim djelovanjem na alfa-adrenergičke receptore mogu izazvati priapizam. Bolesnike treba uputiti da potraže hitnu liječničku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe unutar 4 sata.

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snizi osnovnu tjelesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća skrb kad se TREVICTA propisuje bolesnicima koji će biti izloženi uvjetima koji mogu pridonijeti povišenju osnovne tjelesne temperature, npr. intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili uvjetima dehidracije.

Venska tromboembolija

Tijekom liječenja antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, prije i tijekom liječenja lijekom TREVICTA potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju i poduzeti preventivne mjere.

Antiemetski učinak

U nekliničkim ispitivanjima paliperidona opažen je antiemetički učinak. Ako se javi u ljudi, taj učinak može prikriti znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyevog sindroma i tumora mozga.

Primjena

Treba paziti da se izbjegne nehотиčno injiciranje lijeka TREVICTA u krvnu žilu.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*; IFIS), primijećen je tijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1a-adrenergičkih antagonista, poput lijeka TREVICTA (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije operativnog zahvata, oftalmolog kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutnog ili prethodnog uzimanja lijekova koji imaju učinak alfa 1a-adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena, te mora biti procijenjena u odnosu na rizik vezan uz prekid antipsihotičkog liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preporučuje se oprez kad se lijek TREVICTA propisuje zajedno s lijekovima koji produljuju QT interval, npr. antiaritmici IA skupine (npr. kinidin, dizopiramid) i antiaritmici III skupine (npr. amiodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim antibioticima (npr. fluorokinoloni), nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin). Ovaj popis je okviran i nije cjelovit.

Mogućnost djelovanja lijeka TREVICTA na druge lijekove

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450.

S obzirom da paliperidon primarno utječe na središnji živčani sustav (SŽS) (vidjeti dio 4.8), lijek TREVICTA treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima i sl., ili s alkoholom.

Paliperidon može antagonizirati učinak levodope i drugih dopaminskih agonista. Ako je takva kombinacija neophodna, naročito u krajnjem stadiju Parkinsonove bolesti, trebalo bi propisati najnižu djelotvornu dozu svakog od lijekova.

Zbog svojeg potencijala da izazove ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), može se uočiti aditivan učinak kad se lijek TREVICTA primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugim antipsihoticima ili tricikličkim antidepresivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižuju konvulzivni prag (tj. fenotiazinima ili butirofenonima, tricikličkim antidepresivima ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tramadolom, meflokinom itd.).

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže (12 mg jednom dnevno) s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije utjecala na farmakokinetiku valproata u stanju dinamičke ravnoteže.

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka TREVICTA i litija; međutim, nije vjerojatna pojava farmakokinetičke interakcije.

Mogućnost djelovanja drugih lijekova na lijek TREVICTA

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu biti minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, ali nema dokaza niti *in vitro* niti *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istodobna primjena oralnog oblika paliperidona s paroksetinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku paliperidona.

Istodobna primjena oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dvaput na dan uzrokovala je sniženje prosječnog C_{max} i AUC paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže za oko 37%. To sniženje je u znatnoj mjeri uzrokovano 35%-tnim porastom bubrežnog klirensa paliperidona, koji je vjerojatno rezultat indukcije bubrežnog P-glikoproteina karbamazepinom. Neznatno smanjenje količine djelatne tvari koja se u nepromijenjenom obliku izluči u urin ukazuje na mali učinak na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona dok se primjenjuje zajedno s karbamazepinom. Kod primjene viših doza karbamazepina može doći do većih sniženja plazmatske koncentracije paliperidona. Kad se uvodi karbamazepin, dozu lijeka TREVICTA trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi povisiti. Obrnuto, kad se karbamazepin ukida, dozu lijeka TREVICTA trebalo bi ponovno procijeniti i po potrebi sniziti. Treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka TREVICTA.

Istodobna primjena jedne doze oralnih paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem od 12 mg s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (dvije tablete od 500 mg jednom na dan) dovela je do povećanja C_{max} i AUC paliperidona za oko 50%, što je vjerojatno rezultat povećane peroralne apsorpcije. Budući da nije opažen učinak na sustavni klirens, ne očekuju se klinički značajna interakcija između divalproeksatrij tableta s produljenim oslobađanjem i TREVICTA intramuskularne injekcije. Ova interakcija nije ispitivana s lijekom TREVICTA.

Istodobna primjena lijeka TREVICTA s risperidonom ili oralnim paliperidonom

Budući da je paliperidon glavni aktivni metabolit risperidona, potreban je oprez kada se lijek TREVICTA primjenjuje istodobno s risperidonom ili s oralnim paliperidonom kroz duže vremensko razdoblje. Sigurnosni podaci koji uključuju istodobnu primjenu lijeka TREVICTA s drugim antipsihoticima su ograničeni.

Istodobna primjena lijeka TREVICTA sa psihostimulansima

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i paliperidona može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom promjene u terapiji jednim ili drugim lijekom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni paliperidona u trudnoći. U ispitivanjima na životinjama paliperidonpalmitat injiciran intramuskularno i paliperidon primijenjen peroralno nisu bili teratogeni, ali su opaženi drugi oblici reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće bila izložena paliperidonu, nakon rođenja postoji rizik pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati. TREVICTA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije nužno potrebno.

Budući da je paliperidon otkriven u plazmi i do 18 mjeseci nakon primjene jedne doze lijeka TREVICTA, treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka TREVICTA, budući da izloženost majke lijeku TREVICTA prije i tijekom trudnoće može dovesti do pojave nuspojava u novorođenčeta.

Dojenje

Ako dojlja prima terapijske doze, paliperidon se izlučuje u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su vjerojatni učinci na dojenče. Budući da je paliperidon otkriven u plazmi i do 18 mjeseci nakon primjene jedne doze lijeka TREVICTA, treba uzeti u obzir dugodjelujuću prirodu lijeka TREVICTA, budući da dojenčad može imati povećan rizik čak i ako se lijek TREVICTA primijenio mnogo prije dojenja. TREVICTA se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi relevantni učinci.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paliperidon malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, poput sedacije, somnolencije, sinkope i zamagljenog vida (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnicima treba savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima dok se ne ustanovi njihova osobna osjetljivost na lijek TREVICTA.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u $\geq 5\%$ bolesnika u dva dvostruko slijepa, kontrolirana klinička ispitivanja lijeka TREVICTA bile su povećanje tjelesne težine, infekcija gornjih dišnih puteva, anksioznost, glavobolja, insomnija i reakcija na mjestu primjene injekcije.

Tablični popis nuspojava

U daljnjem tekstu navedene su sve nuspojave zabilježene s paliperidonom, prema kategoriji učestalosti koje su procijenjene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća klasifikacija: *vrlo često* ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); *rijetko* ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); *vrlo rijetko* ($< 1/10\,000$) i *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ^a
Infekcije i infestacije		infekcije gornjih dišnih puteva, infekcija urinarnog trakta, influenza	pneumonija, bronhitis, infekcija dišnih puteva, sinusitis, cistitis, infekcija uha, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, supkutani apsces	infekcija oka, akarodermatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			smanjen broj leukocita, anemija	neutropenija, trombocitopenija, povišen broj eozinofila	agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^b		neprimjerena sekrecija antidiuretskog hormona, prisutnost glukoze u urinu	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija, povećana težina, smanjena težina, smanjen tek	dijabetes melitus ^d , hiperinzulinemija, pojačan tek, anoreksija, povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina kolesterola u krvi	dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, polidipsija	intoksikacija vodom
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^e	agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, manija, smanjen libido, nervoza, noćne more	katatonija, stanje konfuzije, somnambulizam, afektivna tupost, anorgazmija	poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem
Poremećaji živčanog sustava		parkinsonizam ^e , akatizija ^e , sedacija/somnolencija, distonija ^e , omaglica, diskinezija ^e , tremor, glavobolja	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, dizartrija, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	maligni neuroleptički sindrom, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, smanjena razina svijesti, konvulzije ^e , poremećaj ravnoteže, nenormalna koordinacija, titubacija glave	dijabetička koma
Poremećaji oka			zamagljen vid, konjunktivitis, suho oko	glaukom, poremećaj kretanja očiju, okretanje očiju, fotofobija, pojačana lakrimacija, hiperemija oka	sindrom meke šarenice (intraoperacijski)
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica, tinitus, bol u uhu		

Srčani poremećaji		tahikardija	atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljeni QT interval na elektrokardiogram u, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, abnormalnosti u elektrokardiogram u, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, navale crvenila	ishemija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, nazalna kongestija	dispneja, faringolaringealna bol, epistaksa	sindrom apneje pri spavanju, pulmonalna kongestija, kongestija dišnih puteva, kreptacije, piskanje	hiperventilacija, pneumonija, aspiracija, disfonija
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, proljev, dispepsija, zubobolja	nelagoda u abdomenu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulencija	pankreatitis, opstrukcija crijeva, otečen jezik, inkontinencija stolice, fekalom, heilitis	ileus
Poremećaji jetre i žuči		povišene transaminaze	povišena gama-glutamyltransferaza, povišeni jetreni enzimi		žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, pruritus, osip, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	osip uzrokovan lijekom, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, perut	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, promjena boje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgijska	povišena kreatin fosfokinaza u krvi, mišićni spazmi, ukočenost zglobova, mišićna slabost	rabdomioliza, oticanje zglobova	nenormalno držanje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, polakizurija, dizurija	urinarna retencija	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					neonatalni sindrom ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.6)

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije ^e , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bol u dojkama	prijapizam, nelagoda u dojkama, nabreklost dojki, povećanje dojki, vaginalni iscjedak	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, astenija, umor, reakcija na mjestu injekcije	edem lica, edem ^e , povišena tjelesna temperatura, nenormalan hod, bol u prsištu, nelagoda u prsištu, malaksalost, induracija	hipotermija, zimica, žed, sindrom ustezanja lijeka, apsces na mjestu injekcije, celulitis na mjestu injekcije, cista na mjestu injekcije, hematoma na mjestu injekcije	snižena tjelesna temperatura, nekroza na mjestu injekcije, ulkus na mjestu injekcije
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

^a Učestalost nuspojava je određena kao „nepoznato” jer nisu bile zabilježene u kliničkim ispitivanjima s paliperidonpalmitatom. One su proizašle ili iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet čija se učestalost ne može odrediti ili su proizašle iz podataka kliničkih ispitivanja s risperidonom (bilo kojom formulacijom) ili oralnim paliperidonom i/ili iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

^b Vidjeti „Hiperprolaktinemija” niže.

^c Vidjeti „Ekstrapiramidni simptomi” niže.

^d U placebo-kontroliranim ispitivanjima, dijabetes melitus je bio prijavljen u 0,32% ispitanika liječenih paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije u usporedbi sa stopom od 0,39% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,65% kod svih ispitanika liječenih paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije.

^e **Insomnija uključuje:** inicijalnu insomniju, insomniju održavanja sna; **Konvulzije uključuju:** grand mal konvulzije; **Edem uključuje:** generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem; **Menstrualni poremećaj uključuje:** zakašnjelu menstruaciju, neredovite menstruacije, oligomenoreju

Nuspojave zabilježene s formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari (uključujući i oralne formulacije i one koje se primjenjuju injekcijom) međusobno povezan.

Opis odabranih nuspojava

Anafilaktičke reakcije

Rijetko su prijavljeni slučajevi anafilaktičkih reakcija nakon primjene paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U kliničkim ispitivanjima lijeka TREVICTA, 5,3% ispitanika prijavilo je nuspojavu vezanu uz mjesto primjene injekcije. Niti jedan od tih događaja nije bio ozbiljan ili doveo do prestanka uzimanja lijeka. Na temelju ocjene ispitivača induracija, crevnilo i oticanje izostali su ili su bili blagi u $\geq 95\%$ procjena. Bol na mjestu primjene koju su ispitanici ocjenjivali vizualnom analognom skalom, bila je niska i s vremenom se njezin intenzitet smanjivao.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

U kliničkim ispitivanjima lijeka TREVICTA, akatizija, diskinezija, distonija, parkinsonizam i tremor bili su prijavljeni u 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6%, odnosno 1,4% ispitanika.

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS) uključivali su objedinjenu analizu sljedećih izraza: parkinsonizam (koji uključuje ekstrapiramidni poremećaj, ekstrapiramidne simptome, „on-off“ fenomen, Parkinsonovu bolest, parkinsonsku krizu, hipersekreciju slina, mišićno-koštanu ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, rigidnost s fenomenom zupčanika, bradikineziju, hipokineziju, izraz lica u obliku maske, mišićnu napetost, akineziju, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, nenormalan glabelarni refleks, te parkinsonski tremor u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, koreja, poremećaj kretanja, mišićni trzaji, koreoatetoza, 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), te tremor.

Porast tjelesne težine

U dugotrajnom randomiziranom ispitivanju povlačenja lijeka, u 10% ispitanika u TREVICTA skupini i 1% ispitanika u placebo skupini prijavljen je nenormalan porast tjelesne težine $\geq 7\%$ od dvostruko slijepe početne vrijednosti do dvostruko slijepog kraja liječenja. S druge strane, nenormalan pad tjelesne težine ($\geq 7\%$) od dvostruko slijepe početne vrijednosti do dvostruko slijepog kraja liječenja prijavljen je u 1% ispitanika u TREVICTA skupini i 8% ispitanika u placebo skupini. Srednja vrijednost promjene u tjelesnoj težini od dvostruko slijepe početne vrijednosti do dvostruko slijepog kraja liječenja iznosila je +0,94 kg odnosno -1,28 kg za TREVICTA odnosno placebo skupine.

Hiperprolaktinemija

Tijekom dvostruko slijepe faze dugotrajnog randomiziranog ispitivanja povlačenja lijeka, zabilježen je porast razine prolaktina iznad referentnog raspona ($> 13,13$ ng/ml u muškaraca i $> 26,72$ ng/ml u žena) u većem postotku muškaraca i žena u TREVICTA skupini od placebo skupine (9% naspram 3% odnosno 5% naspram 1%). U TREVICTA skupini, srednja vrijednost promjene od dvostruko slijepe početne vrijednosti do dvostruko slijepog kraja liječenja iznosila je +2,90 ng/ml za muškarce (naspram -10,26 ng/ml u placebo skupini) te +7,48 ng/ml za žene (naspram -32,93 ng/ml u placebo skupini). Jedna žena (2,4%) u TREVICTA skupini doživjela je nuspojavu amenoreje, dok nisu zabilježene nuspojave potencijalno vezane uz prolaktin među ženama u placebo skupini. Nije bilo nuspojava potencijalno vezanih uz prolaktin među muškarcima u niti jednoj skupini.

Učinci skupine lijekova

Kod primjene antipsihotika može doći do produljenja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i Torsade de pointes.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, očekivani znakovi i simptomi su oni koji proizlaze iz prekomjerno izraženih poznatih farmakoloških učinaka paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produljenje QT intervala i ekstrapiramidni simptomi. U jednog bolesnika nakon predoziranja oralnim oblikom

paliperidona zabilježene su Torsade de pointes i ventrikularna fibrilacija. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost predoziranja s većim brojem lijekova.

Zbrinjavanje

Kod procjene potrebnog liječenja i oporavka treba uzeti u obzir produljeno djelovanje lijeka i dugi poluvijek eliminacije paliperidona. Ne postoji specifični antidot za paliperidon. Potrebno je primijeniti opće potporne mjere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost dišnih puteva te osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Potrebno je odmah započeti s nadzorom kardiovaskularne funkcije koji treba obuhvatiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se uočile moguće aritmije. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što su intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika je potrebno strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, drugi antipsihotici. ATK oznaka: N05AX13

TREVICTA sadrži racemičnu smjesu (+) i (-) paliperidona.

Mehanizam djelovanja

Paliperidon je selektivni blokator djelovanja monoamina, čija se farmakološka svojstva razlikuju od klasičnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže na serotoninske 5-HT₂ i dopaminske D₂ receptore. Paliperidon ujedno blokira i alfa-1 adrenergičke receptore te u nešto manjoj mjeri H₁-histaminske i alfa-2 adrenergičke receptore. Farmakološko djelovanje (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slično.

Paliperidon se ne veže na kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan antagonist D₂ receptora, za što se vjeruje da ublažava simptome shizofrenije, on uzrokuje manju katalepsiju i manje smanjuje motoričke funkcije nego klasični neuroleptici. Dominantni središnji antagonizam serotonina može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave.

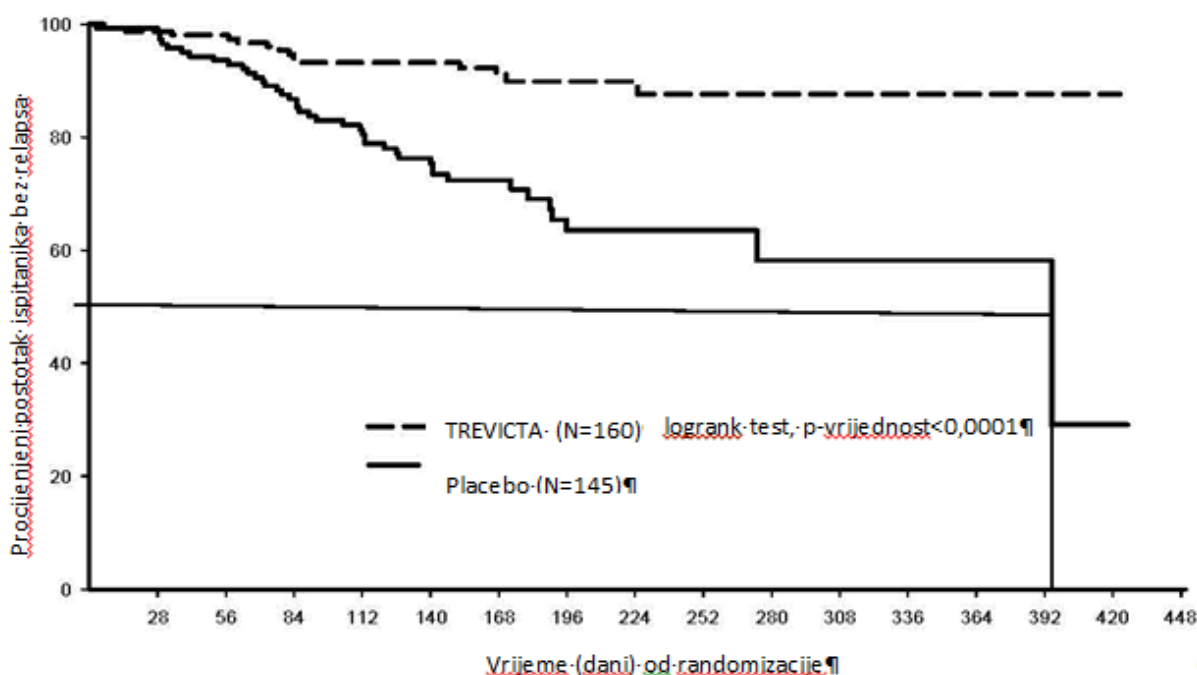
Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka TREVICTA u terapiji održavanja kod liječenja shizofrenije u ispitanika koji su odgovarajuće liječeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije tijekom najmanje četiri mjeseca i s posljednje dvije doze iste jačine, bila je procijenjena u dugotrajnom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju povlačenja lijeka i dugotrajnom dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju neinferiornosti. Kod oba ispitivanja, primarni ishod temeljio se na replasu.

U dugotrajnom randomiziranom ispitivanju povlačenja lijeka, 506 odraslih ispitanika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za shizofreniju bili su uključeni u otvorenu prijelaznu fazu i bili liječeni s fleksibilnim dozama paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije primijenjene u deltoidni ili glutealni mišić (50-150 mg) tijekom 17 tjedana (prilagodbe doze javile su se u 5. i 9. tjednu). Zatim je ukupno 379 ispitanika primilo jednu dozu lijeka TREVICTA ili u deltoidni ili u glutealni mišić u otvorenoj fazi stabilizacije (doza je bila 3,5 puta veća od posljednje doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije). Ispitanici za koje se smatralo da su klinički stabilni na kraju 12. tjedna faze stabilizacije bili su randomizirani u omjeru 1:1 u TREVICTA ili placebo skupinu u različitom vremenskom trajanju dvostruko slijepo (doza lijeka TREVICTA bila je ista kao posljednja doza primljena tijekom faze stabilizacije; ova doza je ostala nepromijenjena kroz dvostruko slijepu fazu). U

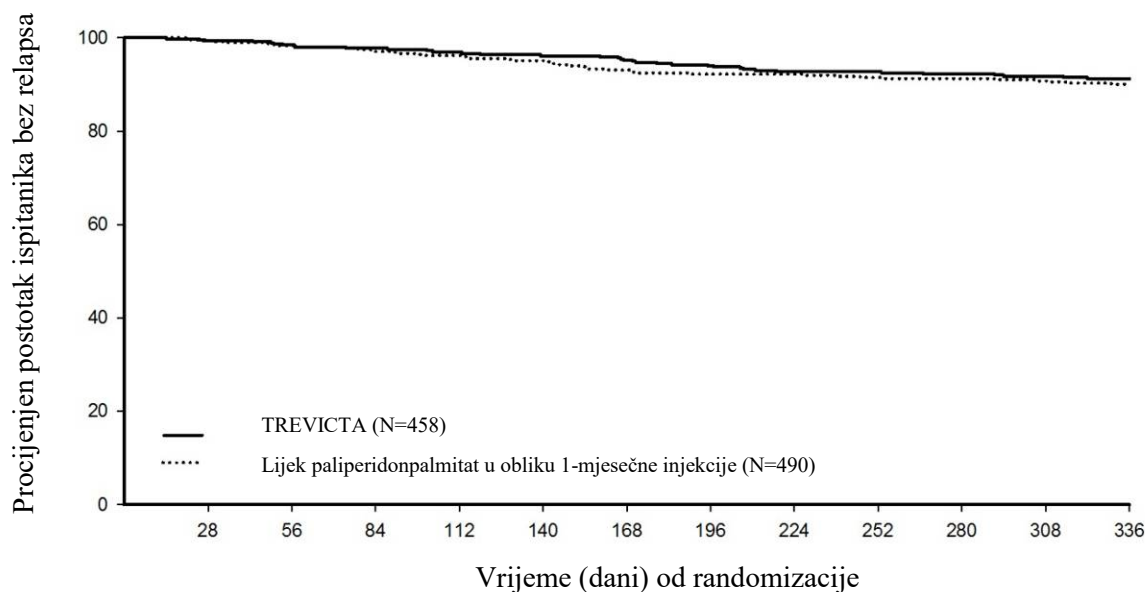
tom razdoblju, 305 simptomatski stabilnih ispitanika bilo je randomizirano da nastave liječenje lijekom TREVICTA (n = 160) ili placebo (n = 145) do relapsa, ranijeg povlačenja lijeka, ili kraja ispitivanja. Primarna varijabla djelotvornosti bilo je vrijeme do prvog relapsa. Ispitivanje je bilo završeno temeljem unaprijed planirane interim analize koja je provedena nakon što je 283 ispitanika randomizirano i nakon što su zabilježena 42 događaja relapsa.

Temeljem završne analize (N = 305), 42 ispitanika (29,0%) u placebo skupini i 14 ispitanika (8,8%) u TREVICTA skupini doživjelo je relaps tijekom dvostruko slijepe faze. Omjer hazarda je bio 3,81 (95% CI: 2,08; 6,99) ukazujući na 74%-tno smanjenje rizika relapsa s lijekom TREVICTA u usporedbi s placebo. Kaplan-Meierov dijagram vremena do relapsa prema skupini liječenja prikazan je na slici 1. Postojala je značajna razlika ($p < 0,0001$) u vremenu do relapsa između dvije skupine liječenja u korist lijeka TREVICTA. Vrijeme do relapsa u placebo skupini (medijan 395 dana) bilo je značajno kraće od onog u TREVICTA skupini (medijan se nije mogao procijeniti zbog niskog postotka ispitanika s relapsom [8,8%]).



Slika 1: Kaplan-Meierov dijagram vremena do relapsa – završna analiza

U ispitivanju neinferiornosti, 1429 aktuno bolesnih ispitanika (početni srednji PANSS ukupni rezultat: 85,7) koji su zadovoljili DSM-IV kriterije za shizofreniju bili su uključeni u otvorenu fazu i liječeni paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije tijekom 17 tjedana. Doza se mogla prilagoditi (tj. 50 mg, 75 mg, 100 mg, ili 150 mg) u 5. i 9. tjednu injekcija, a mjesto primjene injekcije moglo je biti deltoidni ili glutealni mišić. Ispitanici koji su zadovoljili kriterije za randomizaciju u 14. i 17. tjednu, njih 1016 bilo je randomizirano u omjeru 1:1 da nastave s paliperidonpalmitatom u obliku 1-mjesečne injekcije ili da prijeđu na lijek TREVICTA s 3,5 puta većom dozom od doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije u 9. i 13. tjednu tijekom 48 tjedana. Ispitanici su primili lijek TREVICTA jednom svaka 3 mjeseca te su primili injekciju placeba tijekom ostalih mjeseci kako bi se održala zaslijepljenost. Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju bio je postotak ispitanika koji nisu imali relaps na kraju 48-tjedne dvostruko slijepe faze na temelju Kaplan-Meierove 48-tjedne procjene (TREVICTA: 91,2%, paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije: 90,0%). Medijan vremena do relapsa nije se mogao procijeniti u niti jednoj skupini zbog niskog postotka ispitanika s relapsom. Razlika (95% CI) između skupina liječenja bila je 1,2% (-2,7%, 5,1%), čime se postigao kriterij neinferiornosti na temelju granice od -10%. Stoga, skupina liječena lijekom TREVICTA bila je neinferiorna u odnosu na paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije. Poboljšanja u funkcioniranju, mjerena prema ljestvici osobnog i društvenog funkcioniranja (engl. *Personal and Social Performance scale*, PSP), koja su zabilježena tijekom otvorene faze stabilizacije bila su održana i tijekom dvostruko slijepe faze za obje skupine liječenja.



Slika 2: Kaplan-Meierov dijagram vremena do relapsa koji uspoređuje lijek TREVICTA i paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije

Rezultati djelotvornosti bili su dosljedni između populacijskih podskupina (spol, dob i rasa) u oba ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TREVICTA u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa shizofrenijom. (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Zbog izuzetno slabe topljivosti u vodi, paliperidonpalmitat u obliku 3-mjesečne injekcije se nakon intramuskularne injekcije sporo otapa prije nego se hidrolizira u paliperidon i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Oslobođanje djelatne tvari počinje već prvog dana i traje najmanje 18 mjeseci.

Podaci prikazani u ovom odjeljku temelje se na analizi populacijske farmakokinetike. Nakon jednokratne doze lijeka TREVICTA primijenjene intramuskularnom injekcijom, koncentracije paliperidona u plazmi postepeno rastu do postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija u medijanu T_{max} od 30-33 dana. Nakon intramuskularne injekcije lijeka TREVICTA u dozama od 175-525 mg u deltoidni mišić, zabilježena je prosječno 11-12% viša C_{max} u usporedbi s injekcijom u glutealni mišić. Profil oslobađanja i režim doziranja lijeka TREVICTA rezultiraju održanim terapijskim koncentracijama. Nakon primjene lijeka TREVICTA, ukupna izloženost paliperidonu bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 175-525 mg, a C_{max} je bila približno proporcionalna. Prosječni omjer najviše i najniže koncentracije lijeka TREVICTA u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 1,6 nakon primjene u glutealni mišić te 1,7 nakon primjene u deltoidni mišić.

Vezanje racemičnog paliperidona na proteine u plazmi iznosi 74%.

Nakon primjene lijeka TREVICTA, (+) i (-) enantiomeri paliperidona se međusobno pretvaraju, tako da omjer AUC između (+) i (-) enantiomera iznosi otprilike 1,7-1,8.

Biotransformacija i eliminacija

U ispitivanju s oralnim ^{14}C -paliperidonom s trenutnim oslobađanjem, tjedan dana nakon primjene jednokratne peroralne doze od 1 mg ^{14}C -paliperidona s trenutnim oslobađanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Otprilike 80% primijenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu, a 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih niti jedan ne predstavlja više od 10% doze: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metabolizmu paliperidona, nema dokaza *in vivo* da ti izoenzimi imaju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da nakon peroralne primjene paliperidona nema zamjetne razlike u prividnom klirensu paliperidona između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su kako paliperidon ne inhibira značajno metabolizam lijekova koje metaboliziraju izoenzimi citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

In vitro ispitivanja pokazala su kako je paliperidon supstrat P-glikoproteina i u visokim koncentracijama slab inhibitor P-glikoproteina. Nisu dostupni podaci *in vivo* i nije utvrđena klinička relevantnost.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, medijan prividnog poluvijeka života paliperidona nakon primjene lijeka TREVICTA u rasponu doza od 175-525 mg doseže raspon od 84-95 dana nakon deltoidne injekcije i 118-139 dana nakon glutealne injekcije.

Dugodjelujuća 3-mjesečna injekcija paliperidonpalmitata u usporedbi s drugim oblicima paliperidona

Lijek TREVICTA je oblikovan tako da oslobađa paliperidon tijekom razdoblja od 3 mjeseca, dok se paliperidonpalmitat u obliku 1-mjesečne injekcije primjenjuje jednom mjesečno. Lijek TREVICTA, kada se primjenjuje u dozama koje su 3,5 puta više od odgovarajućih doza paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije (vidjeti dio 4.2), rezultira u izloženostima paliperidonu sličnima onim dobivenim s odgovarajućim mjesečnim dozama paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije i odgovarajućim dozama paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno. Raspon izloženosti za lijek TREVICTA obuhvaćen je unutar raspona izloženosti za odobrene jačine doza paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem.

Oštećenje jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. Iako lijek TREVICTA nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U ispitivanju oralnog paliperidona u osoba s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B), plazmatske koncentracije slobodnog paliperidona bile su slične kao u zdravih osoba. Paliperidon nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Lijek TREVICTA nije sustavno ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega. Dispozicija jednokratne peroralne doze od 3 mg paliperidon tableta s produljenim oslobađanjem ispitivana je u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Eliminacija paliperidona se smanjila sukladno smanjenju procijenjenog klirensa kreatinina. U osoba s poremećajem bubrežne funkcije ukupni klirens paliperidona bio je smanjen za prosječno 32% kod blagog ($\text{CrCl} = 50$ do < 80 ml/min), 64% kod umjerenog ($\text{CrCl} = 30$ do < 50 ml/min) te 71% kod teškog ($\text{CrCl} = 10$ do < 30 ml/min) oštećenja bubrega, što odgovara prosječnom porastu izloženosti (AUC_{inf}) za 1,5; 2,6 odnosno 4,8 puta u odnosu na zdrave ispitanike.

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane s dobi.

Indeks tjelesne težine (BMI)/tjelesna težina

Niža C_{max} zabilježena je u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih osoba. U prividnom stanju dinamičke ravnoteže s lijekom TREVICTA, najniže koncentracije bile su slične između osoba s normalnom tjelesnom težinom, s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih osoba.

Rasna pripadnost

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane s rasom.

Spol

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na razlike u farmakokinetici povezane sa spolom.

Pušački status

Temeljem *in vitro* ispitivanja u kojima su korišteni enzimi ljudske jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje stoga ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku paliperidona. Učinak pušenja na farmakokinetiku paliperidona nije ispitivan s lijekom TREVICTA. Analiza populacijske farmakokinetike temeljena na podacima s oralnim paliperidon tabletama s produljenim oslobađanjem pokazala je nešto nižu izloženost paliperidonu u pušača u usporedbi s nepušačima. Ta razlika vjerojatno nije klinički relevantna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidonpalmitata primijenjenog intramuskularnom injekcijom (u obliku 1-mjesečne injekcije) kao i peroralno primijenjenog paliperidona na štakorima i psima, pokazala su pretežno farmakološke učinke, poput sedacije i promjena na mliječnim žlijezdama i genitalijama izazvanih prolaktinom. Kod životinja liječenih paliperidonpalmitatom opažena je upalna reakcija na mjestu primjene intramuskularne injekcije. Ponekad je došlo do stvaranja apscesa.

U ispitivanjima reprodukcije na štakorima s peroralno primijenjenim risperidonom koji se u velikoj mjeri pretvara u paliperidon i u štakora i ljudi, uočeni su štetni učinci na porođajnu težinu i preživljavanje mladunčadi. Nakon intramuskularne primjene paliperidonpalmitata skotnim ženjkama štakora, pri čemu je s najvišom dozom (160 mg/kg/dan) postignuta 2,2 puta veća razina izloženosti nego uz primjenu najveće preporučene doze za ljude od 525 mg, nisu opažene embriotoksičnost ni malformacije. Drugi antagonisti dopamina koji su se davali skotnim životinjama uzrokovali su negativne učinke na učenje i razvoj motorike u mladunčadi.

Paliperidonpalmitat i paliperidon nisu bili genotoksični. U ispitivanjima kancerogenosti peroralne primjene risperidona na štakorima i miševima opažen je povećan broj adenoma hipofize (u miševa), endokrinih adenoma gušterače (u štakora) i adenoma mliječnih žlijezda (u obje vrste). Kancerogeni potencijal intramuskularno primijenjenog paliperidonpalmitata istražen je na štakorima. Utvrđen je statistički značajan porast broja adenokarcinoma mliječnih žlijezda u ženki štakora pri dozama od 10, 30 i 60 mg/kg/mjesec. U mužjaka je uočen statistički značajan porast broja adenoma i karcinoma mliječnih žlijezda pri dozama od 30 i 60 mg/kg/mjesec, što je razina izloženosti 0,6 odnosno 1,2 puta veća od one pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 525 mg. Ovi tumori mogu biti povezani s produljenim antagonizmom dopamina D2 i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20

polietilenglikol 4000
citratna kiselina hidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

175 mg

0,88 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G, 1½ inča) i jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 25,4 mm (22G, 1 inč).

263 mg

1,32 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G, 1½ inča) i jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 25,4 mm (22G, 1 inč).

350 mg

1,75 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G, 1½ inča) i jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 25,4 mm (22G, 1 inč).

525 mg

2,63 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (kopolimer cikloolefina) s čepom klipa, graničnikom i zatvaračem vrha (bromobutilna guma) s jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 38,1 mm (22G, 1½ inča) i jednom sigurnosnom iglom tankih stijenki dimenzija 0,72 mm x 25,4 mm (22G, 1 inč).

Veličine pakiranja:

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 2 igle.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Potpune upute za uporabu i rukovanje lijekom TREVICTA nalaze se u uputi o lijeku (vidjeti *Informacije namijenjene liječnicima ili zdravstvenim radnicima*).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. prosinca 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

TREVICTA 175 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 175 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
1 napunjena štrcaljka s 0,88 ml
2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu



Primijeniti svaka 3 mjeseca



Štrcaljku snažno protresti najmanje 15 sekundi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/971/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

trevicta 175 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TREVICTA 175 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA



Snažno protresti

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

175 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

TREVICTA 263 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 263 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
1 napunjena štrcaljka s 1,32 ml
2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu



Primijeniti svaka 3 mjeseca



Štrcaljku snažno protresti najmanje 15 sekundi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/971/008

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trevicta 263 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRNJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TREVICTA 263 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA



Snažno protresti

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

263 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

TREVICTA 350 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 350 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
1 napunjena štrcaljka s 1,75 ml
2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu



Primijeniti svaka 3 mjeseca



Štrcaljku snažno protresti najmanje 15 sekundi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/971/009

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trevicta 350 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TREVICTA 350 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA



Snažno protresti

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

350 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

TREVICTA 525 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 525 mg paliperidona u obliku paliperidonpalmitata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20, polietilenglikol 4000, citratna kiselina hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
1 napunjena štrcaljka s 2,63 ml
2 igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu



Primijeniti svaka 3 mjeseca



Štrcaljku snažno protresti najmanje 15 sekundi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/971/010

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

trevicta 525 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TREVICTA 525 mg injekcija
paliperidon
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA



Snažno protresti

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

525 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

TREVICTA 175 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
TREVICTA 263 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
TREVICTA 350 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
TREVICTA 525 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
paliperidon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TREVICTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TREVICTA
3. Kako primjenjivati lijek TREVICTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek TREVICTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TREVICTA i za što se koristi

TREVICTA sadrži djelatnu tvar paliperidon koja pripada skupini antipsihotičkih lijekova i namijenjen je za terapiju održavanja kod simptoma shizofrenije u odraslih bolesnika.

Ako ste imali dobar odgovor na liječenje paliperidonpalmitatom u obliku injekcije primijenjene jednom mjesečno, Vaš liječnik može započeti s primjenom lijeka TREVICTA.

Shizofrenija je bolest s „pozitivnim” i „negativnim” simptomima. Pozitivno znači da su pretjerano izraženi simptomi koji normalno nisu prisutni. Na primjer, osoba koja boluje od shizofrenije može čuti glasove ili vidjeti stvari koje nisu prisutne (to su halucinacije), vjerovati u stvari koje nisu istinite (to su deluzije), ili biti neobično sumnjičava prema drugima. Negativno znači izostanak ponašanja i osjećaja koji su normalno prisutni. Na primjer, osoba koja boluje od shizofrenije može se činiti povučenom i ne iskazivati nikakve emocionalne reakcije, ili može imati poteškoća da se jasno i logično izrazi. Osobe koje boluju od ove bolesti također mogu biti depresivne, tjeskobne, napete ili osjećati krivnju.

TREVICTA može pomoći ublažiti simptome Vaše bolesti i spriječiti povratak simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek TREVICTA

Nemojte primjenjivati lijek TREVICTA

- ako ste alergični na paliperidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na druge antipsihotičke lijekove koji sadrže tvar risperidon.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek TREVICTA. Ovaj lijek nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom. Međutim, stariji bolesnici s demencijom koji se liječe s drugim sličnim lijekovima mogu imati povećan rizik od moždanog udara ili smrti (vidjeti dio 4).

Svi lijekovi imaju nuspojave, a neke od nuspojava ovog lijeka mogu pogoršati simptome drugih bolesti. Stoga je važno da sa svojim liječnikom porazgovarate o sljedećim bolestima koje se možda mogu pogoršati tijekom liječenja ovim lijekom:

- ako imate Parkinsonovu bolest
- ako ste bolovali od bolesti čiji simptomi uključuju visoku temperaturu i ukočenost mišića (poznate i pod nazivom maligni neuroleptički sindrom)
- ako ste ikada doživjeli trzanje mišića ili nevoljne pokrete lica, jezika ili drugih dijelova tijela koje ne možete kontrolirati (tardivna diskinezija)
- ako znate da ste ikada u prošlosti imali nisku razinu bijelih krvnih stanica (koja je mogla biti uzrokovana drugim lijekovima ili na nju nisu utjecali drugi lijekovi)
- ako imate šećernu bolest ili sklonost za šećernu bolest
- ako ste imali rak dojke ili tumor hipofize u Vašem mozgu
- ako bolujete od srčane bolesti ili uzimate lijekove za srce zbog kojih ste skloni niskom krvnom tlaku
- ako imate nizak krvni tlak kada se iznenada ustanete ili sjednete
- ako ste imali epileptičke napadaje
- ako imate poteškoće s bubrežima
- ako imate poteškoće s jetrom
- ako imate produljenu i/ili bolnu erekciju
- ako imate poteškoća s kontrolom tjelesne temperature ili pregrijavanjem
- ako imate abnormalno visoku razinu hormona prolaktina u krvi ili potencijalno imate o prolaktinu ovisan tumor
- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji imali krvne ugruške, jer su antipsihotici povezani s nastankom krvnih ugrušaka.

Ako imate neko od navedenih stanja, recite to svojem liječniku, jer će Vam možda htjeti prilagoditi dozu ili Vas neko vrijeme nadzirati.

Budući da je u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek vrlo rijetko zabilježen opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica koja je potrebna za borbu protiv infekcije, Vaš liječnik može provjeriti broj bijelih krvnih stanica.

Čak i ako ste prethodno podnosili oralni paliperidon ili risperidon, alergijske reakcije se rijetko javljaju nakon primanja injekcija lijeka TREVICTA. Odmah zatražite medicinsku pomoć ako Vam se pojavi osip, oticanje grla, svrbež ili problemi s disanjem, jer to mogu biti znakovi ozbiljne alergijske reakcije.

Ovaj lijek može uzrokovati povećanje težine. Značajno povećanje težine može štetno djelovati na Vaše zdravlje. Liječnik Vam redovito mora mjeriti tjelesnu težinu.

Budući da je u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek zabilježena šećerna bolest ili pogoršanje već postojeće šećerne bolesti, liječnik treba pratiti znakove koji upućuju na visoki šećer u krvi. U bolesnika s već postojećom šećernom bolesti, glukozu u krvi treba redovito nadzirati.

Budući da ovaj lijek može smanjiti nagon na povraćanje, postoji mogućnost da prikrije normalan odgovor organizma na unos otrovnih tvari ili druge bolesti.

Tijekom operacije oka zbog zamućenja leće (katarakta), zjenica (crni krug u sredini oka) se možda neće proširiti onoliko koliko je potrebno. Također šarenica (obojeni dio oka) može postati mekana tijekom operacije te dovesti do oštećenja oka. Ukoliko imate u planu operaciju oka, svakako obavijestite svoga liječnika oftalmologa da uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Ne primjenjujte ovaj lijek u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nije poznato je li lijek siguran i djelotvoran u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i TREVICTA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uzimanje ovog lijeka s karbamazepinom (antiepileptik i stabilizator raspoloženja) može zahtijevati promjenu doze ovog lijeka.

Budući da ovaj lijek prvenstveno djeluje u mozgu, primjena drugih lijekova koji djeluju u mozgu može izazvati prekomjerno izražene nuspojave poput pospanosti ili druge učinke na mozak poput drugih psihijatrijskih lijekova, opioda, antihistaminika i lijekova za spavanje.

Budući da ovaj lijek može sniziti krvni tlak, potreban je oprez kad se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Ovaj lijek može umanjiti djelovanje lijekova protiv Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu (npr. levodope).

Ovaj lijek može uzrokovati abnormalnost elektrokardiograma (EKG-a), koja se očituje produženim vremenom provođenja električnog impulsa kroz neke dijelove srca (naziva se „produljenje QT intervala”). Takav učinak imaju i neki lijekovi za liječenje nepravilnog srčanog ritma, za liječenje infekcija te drugi antipsihotici.

Ako ste skloni nastanku epileptičkih napadaja, ovaj lijek može povećati vjerojatnost da ih dobijete. Takav učinak imaju i neki lijekovi za liječenje depresije, za liječenje infekcija te drugi antipsihotici.

TREVICTA se mora koristiti uz oprez s lijekovima koji povećavaju aktivnost središnjeg živčanog sustava (psihostimulansi, primjerice metilfenidat).

TREVICTA i alkohol

Alkohol treba izbjegavati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete uzimati ovaj lijek u trudnoći ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. Sljedeći simptomi mogu se javiti u novorođenčadi čije su majke uzimale paliperidon u posljednjem tromjesečju (posljednja tri mjeseca trudnoće): drhtavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i poteškoće pri hranjenju. Ako kod djeteta primijetite pojavu bilo kojeg od ovih simptoma, potražite medicinsku pomoć za Vaše dijete.

Ovaj se lijek kroz majčino mlijeko može prenijeti s majke na dojenče i naštetiti mu. Stoga ne smijete dojit dok primete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica, ekstremno jaki umor i problemi s vidom (vidjeti dio 4). To treba uzeti u obzir pri aktivnostima u kojima je potrebna potpuna budnost, npr. u vožnji ili upravljanju strojevima.

TREVICTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek TREVICTA

Ovaj lijek primijenit će Vam liječnik ili drugi zdravstveni radnik. Liječnik će Vam reći kada trebate primiti sljedeću injekciju. Važno je da ne propustite zakazanu dozu. Ako ne možete doći u dogovoreno vrijeme, svakako odmah nazovite liječnika da što prije ugovorite novi termin.

Injekciju lijeka TREVICTA primit ćete u nadlakticu ili stražnjicu jednom u svaka 3 mjeseca.

Ovisno o simptomima, liječnik Vam kod sljedeće zakazane injekcije može povišiti ili sniziti količinu lijeka koju primате.

Bolesnici s problemima s bubrezima

Ako imate blago oštećenje bubrega liječnik će odrediti odgovarajuću dozu lijeka TREVICTA na temelju doze paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije koju ste prethodno primali. Ako imate umjereno ili teško oštećenje bubrega, ne biste smjeli dobivati ovaj lijek.

Starije osobe

Liječnik će Vam odrediti dozu ovog lijeka ako imate smanjenu funkciju bubrega.

Ako primite više lijeka TREVICTA nego što ste trebali

Ovaj ćete lijek primiti pod medicinskim nadzorom; stoga je malo vjerojatno da ćete dobiti preveliku dozu.

Bolesnici koji prime previše paliperidona mogu imati sljedeće simptome: omamljenost ili sedacija, ubrzano kucanje srca, nizak krvni tlak, abnormalni nalaz EKG-a (električno snimanje rada srca) te spore ili abnormalne pokrete lica, tijela, ruku ili nogu.

Ako prestanete primjenjivati lijek TREVICTA

Ako prestanete primati injekcije, simptomi shizofrenije mogu se pogoršati. Ne smijete prestati koristiti ovaj lijek osim ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako:

- se pojave krvni ugrušci u venama, naročito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile prema plućima i uzrokovati bol u prsnom košu i teškoće s disanjem. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah potražite savjet liječnika.
- imate demenciju (senilnost) i osjetite iznenadnu promjenu u mentalnom stanju ili iznenadnu slabost ili obamrlost lica, ruku ili nogu, naročito jedne strane, ili nerazumljivo pričate, čak i kratko vrijeme. Ovo mogu biti znakovi moždanog udara.
- osjetite vrućicu, ukočenost mišića, znojenje ili smanjenu razinu svijesti (poremećaj koji se naziva „neuroleptički maligni sindrom“). Može biti potrebna neodgodiva medicinska pomoć
- ste muškarac i osjećate produljenu i bolnu erekciju. To se zove priapizam. Može biti potrebna neodgodiva medicinska pomoć.
- osjetite nevoljne ritmičke pokrete jezika, usta i lica. Može biti potreban prekid terapije paliperidonom.
- doživite tešku alergijsku reakciju čija su obilježja vrućica, oticanje usta, lica, usana ili jezika, nedostatak zraka, svrbež, osip kože te ponekad pad krvnog tlaka (može se razviti u anafilaktičku reakciju). Čak i ako ste prethodno podnosili oralni risperidon ili oralni paliperidon, rijetke alergijske reakcije javile su se nakon primjene injekcije paliperidona.
- planirate operaciju oka, svakako obavijestite svoga liječnika oftalmologa da uzimate ovaj lijek. Tijekom operacije na oku zbog zamućenja leće (katarakta), šarenica (obojeni dio oka) može postati mekana tijekom operacije (poznato kao „sindrom meke šarenice“) što može dovesti do oštećenja oka.
- ste svjesni da imate opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica koja je potrebna za borbu protiv infekcije u krvi.

Mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- uobičajeni simptomi prehlade, infekcija mokraćnih puteva, osjećaj kao da imate gripu
- TREVICTA može podići razinu hormona koji se zove „prolaktin“, što se može vidjeti u krvnim pretragama (što može ili ne mora uzrokovati simptome). Kada se pojave simptomi visokog prolaktina, oni mogu uključiti: (u muškaraca) oticanje dojki, poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcija ili druge spolne disfunkcije; (u žena) nelagodu u dojka, curenje mlijeka iz dojki, propuštanje menstruacije ili druge probleme s ciklusom.
- visok šećer u krvi, porast težine, gubitak težine, smanjen tek
- razdražljivost, depresija, tjeskoba
- osjećaj nemira
- parkinsonizam: ovo stanje može uključiti sporost pri kretanju ili oštećeno kretanje, osjećaj krutosti ili stegnutosti mišića (što uzrokuje nevoljne pokrete), a ponekad i „zamrzavanje“ pokreta te ponovno pokretanje. Ostali znakovi parkinsonizma uključuju spori hod uz povlačenje nogu, nevoljno drhtanje u mirovanju, pojačano lučenje slina i/ili slinjenje i gubitak izraza lica.
- nemir, osjećaj pospanosti ili smanjena pozornost
- distonija: ovo stanje uključuje spore ili kontinuirane nevoljne mišićne kontrakcije. Iako može uključiti bilo koji dio tijela (te može dovesti do nenormalnog držanja), distonija često uključuje mišiće lica, uz nenormalne pokrete očiju, usta, jezika ili čeljusti.
- omaglica
- diskinezija: ovo stanje uključuje nevoljne mišićne pokrete te može uključiti ponavljajuće pokrete s povećanim mišićnim tonusom, grčevite pokrete ili trzaje.
- tremor (drhtanje)
- glavobolja
- brzi otkucaji srca
- visoki krvni tlak
- kašalj, začepljen nos
- bol u trbuhu, povraćanje, mučnina, zatvor, proljev, probavne tegobe, zubobolja
- povišene jetrene transaminaze u krvi
- bol u kostima ili mišićima, bol u leđima, bol u zglobovima
- izostanak menstruacije
- vrućica, slabost, umor
- reakcija na mjestu injekcije, uključujući svrbež, bol ili oticanje.

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- upala pluća, infekcija prsnog koša (bronhitis), infekcija dišnih puteva, infekcija sinusa, infekcija mokraćnog mjehura, infekcija uha, upala krajnika, gljivična infekcija noktiju, infekcija kože, nakupina gnoja (apsces) ispod kože
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije, anemija
- alergijska reakcija
- šećerna bolest ili pogoršanje postojeće šećerne bolesti, povišen inzulin (hormon koji kontrolira razinu šećera u krvi) u krvi
- pojačan tek
- gubitak teka koji za posljedicu ima pothranjenost i nisku tjelesnu težinu
- visoki trigliceridi u krvi (masnoća), povišen kolesterol u krvi
- poremećaj spavanja, ushićeno raspoloženje (manija), smanjena spolna želja, nervoza, noćne more

- tardivna diskinezija (trajni pokreti lica, jezika ili drugih dijelova tijela koje ne možete kontrolirati). Odmah obavijestite liječnika ako osjetite nevoljne ritmične pokrete jezika, usta ili lica. Može biti potreban prestanak uzimanja ovog lijeka.
- nesvjestica, nestrpljiva potreba za pokretanjem dijelova tijela, omaglica nakon ustajanja, poremećaj pažnje, problemi s govorom, gubitak ili nenormalan osjet okusa, smanjen osjećaj kože na bol i dodir, osjećaj trnaca, bockanja ili obamrlosti kože
- zamagljen vid, infekcija oka ili „crveno oko“, suho oko
- osjećaj vrtnje (vertigo), zvonjenje u ušima, bol u uhu
- prekid provođenja između gornjih i donjih dijelova srca, abnormalno električno provođenje u srcu, produljenje srčanog QT intervala, brzi otkucaji srca nakon ustajanja, spori otkucaji srca, abnormalan električni zapis srca (elektrokardiogram ili EKG), treperenje ili osjećaj lupanja u prsnom košu (palpitacije)
- nizak krvni tlak, nizak krvni tlak nakon ustajanja (kao posljedica toga, neki ljudi koji uzimaju ovaj lijek mogu osjećati nesvjesticu, omaglicu ili se mogu onesvijestiti nakon što iznenada ustanu ili sjednu)
- nedostatak zraka, grlobolja, krvarenje iz nosa
- nelagoda u trbuhu, infekcija želuca ili crijeva, otežano gutanje, suha usta, prekomjerno izlaženje zraka ili vjetrovi
- povišen GGT (jetreni enzim koji se zove gama-glutamilttransferaza) u krvi, povišeni jetreni enzimi u krvi
- koprivnjača, svrbež, osip, gubitak kose, ekcem, suha koža, crvenilo kože, akne
- povišen CPK (kreatin fosfokinaza) u krvi, enzim koji se ponekad oslobađa prilikom pucanja mišića
- mišićni grčevi, ukočenost zglobova, mišićna slabost
- inkontinencija (gubitak kontrole) mokraće, učestalo mokrenje, bol pri mokrenju
- erektilni poremećaj, poremećaj ejakulacije, izostanak menstruacije ili drugi problemi s ciklusom (u žena), razvoj dojki u muškaraca, spolna disfunkcija, bol dojki, curenje mlijeka iz dojki
- oticanje lica, usta, očiju ili usana, oticanje tijela, ruku i nogu
- povišenje tjelesne temperature
- promjena načina hoda
- bol u prsnom košu, nelagoda u prsnom košu, loše osjećanje
- otvrdnuće kože
- pad.

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- infekcija oka
- upala kože uzrokovana grinjama, perutanje i svrbež kože ili vlasišta
- povišenje broja eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica) u krvi
- smanjen broj trombocita (krvne stanice koje pomažu pri zaustavljanju krvarenja)
- neprimjereno lučenje hormona koji kontrolira volumen mokraće
- šećer u mokraći
- po život opasne komplikacije nekontrolirane šećerne bolesti
- nizak šećer u krvi
- prekomjerno pijenje vode
- smetenost
- tresenje glave
- izostanak pokreta ili odgovora na poticaje u budnom stanju (katatonija)
- mjesečarenje
- nedostatak emocija
- nemogućnost postizanja orgazma
- maligni neuroleptički sindrom (smetenost, smanjenje ili gubitak svijesti, visoka vrućica i teška ukočenost mišića), problem s krvnim žilama u mozgu, uključujući iznenađan gubitak dotoka krvi u mozak (moždani udar ili „mali“ moždani udar), neodgovaranje na podražaje, gubitak svijesti, niska razina svijesti, konvulzije (napadaji), poremećaj ravnoteže
- nenormalna koordinacija

- glaukom (povišen tlak u očnoj jabučici)
- problemi s pokretanjem očiju, okretanje očiju, preosjetljivost očiju na svjetlost, pojačano stvaranje suza, crvenilo očiju
- atrijska fibrilacija (nenormalan srčani ritam), nepravilni otkucaji srca
- krvni ugrušci u venama naročito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge). Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah potražite medicinsku pomoć
- krvni ugrušci u plućima koji mogu uzrokovati bol u prsnoj koži i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah potražite medicinsku pomoć.
- navale crvenila
- poteškoće s disanjem tijekom spavanja (apneja tijekom spavanja)
- začepljenost pluća, začepljenje dišnih puteva, zviždanje pri disanju
- zvuk pucketanja u plućima
- upala gušterače, otečen jezik, inkontinencija stolice, vrlo tvrda stolica
- blokada crijeva
- ispucale usne
- kožni osip povezan s lijekom, zadebljavanje kože, perut
- oticanje zglobova
- nemogućnost mokrenja
- nelagoda u dojka, povećanje žlijezdi u dojka, povećanje dojki
- iscjedak iz rodnice
- prijelaz (produljena erekcija penisa koja može zahtijevati operativni zahvat)
- vrlo niska tjelesna temperatura, zimica, osjećaj žeđi
- simptomi ustezanja lijeka
- nakupljanje gnoja uzrokovano infekcijom na mjestu primjene injekcije, duboka infekcija kože, cista na mjestu injekcije, modrica na mjestu injekcije

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica, koje su u krvi potrebne za obranu od infekcije
- teška alergijska reakcija koju karakterizira vrućica, otečena usta, lice, usne ili jezik, nedostatak zraka, svrbež, kožni osip i ponekad pad krvnog tlaka
- opasno prekomjerni unos vode
- poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem
- koma radi nekontrolirane šećerne bolesti
- brzo, plitko disanje, upala pluća uzrokovana udisanjem hrane, problemi s glasom
- smanjenje kisika u dijelovima tijela (zbog smanjenja protoka krvi)
- nedostatak pokretanja mišića crijeva što uzrokuje blokadu
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- težak ili po život opasan osip s mjehurićima i ljuštenjem kože koji može započeti u i oko usta, nosa, očiju i genitalija i koji se širi na druge dijelove tijela (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza)
- ozbiljna alergijska reakcija praćena oticanjem, koja može uključiti grlo i dovesti do otežanog disanja
- promjena boje kože
- nenormalno držanje
- novorođenčad koju su rodile majke koje su uzimale lijek TREVICTA tijekom trudnoće mogu doživjeti nuspojave na lijek i/ili simptome ustezanja, kao što su razdražljivost, spore ili neprekidne mišićne kontrakcije, tresenje, pospanost, problemi s disanjem ili hranjenjem
- sniženje tjelesne temperature
- odumiranje stanica kože na mjestu injekcije, čir na mjestu injekcije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek TREVICTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TREVICTA sadrži

Djelatna tvar je paliperidon.

Jedna TREVICTA 175 mg napunjena štrcaljka sadrži 273 mg paliperidonpalmitata u 0,88 ml.

Jedna TREVICTA 263 mg napunjena štrcaljka sadrži 410 mg paliperidonpalmitata u 1,32 ml.

Jedna TREVICTA 350 mg napunjena štrcaljka sadrži 546 mg paliperidonpalmitata u 1,75 ml.

Jedna TREVICTA 525 mg napunjena štrcaljka sadrži 819 mg paliperidonpalmitata u 2,63 ml.

Drugi sastojci su:

polisorbat 20

polietilenglikol 4000

citratna kiselina hidrat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

Kako TREVICTA izgleda i sadržaj pakiranja

TREVICTA je bijela do gotovo bijela suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki koju će Vaš liječnik ili medicinska sestra snažno protresti kako bi ju resuspendirali prije primjene u obliku injekcije.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 2 igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Informacije namijenjene liječnicima ili zdravstvenim radnicima

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima ili zdravstvenim radnicima koji ih moraju pročitati zajedno sa potpunim informacijama o propisivanju lijeka (sažetak opisa svojstava lijeka).



Primijeniti svaka 3 mjeseca



Štrcaljku snažno protresti najmanje 15 sekundi

Isključivo za intramuskularnu injekciju. Ne smije se primijeniti nijednim drugim putem.

Važno

Pročitajte cijelu uputu prije uporabe. Kako bi se osigurala uspješna primjena lijeka TREVICTA potrebno je obratiti pažnju na ove Upute za uporabu korak-po-korak.

Lijek TREVICTA treba primijeniti zdravstveni radnik kao jednokratnu injekciju. Doza se **NE SMIJE** podijeliti u višestruke injekcije.

Lijek TREVICTA je namijenjen isključivo za intramuskularnu primjenu. Injicirajte polako, duboko u mišić, pazeći da izbjegnute injiciranje u krvnu žilu.

Doziranje

Lijek TREVICTA treba primijeniti **jednom u svaka 3 mjeseca**.

Priprema

Odljepite naljepnicu sa štrcaljke i stavite ju u bolesnikov karton.

TREVICTA zahtijeva **dulje i snažnije protresanje** od paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije. Snažno protresite štrcaljku s vrhom štrcaljke okrenutim prema gore, tijekom **najmanje 15 sekundi unutar 5 minuta prije primjene** (vidjeti korak 2).

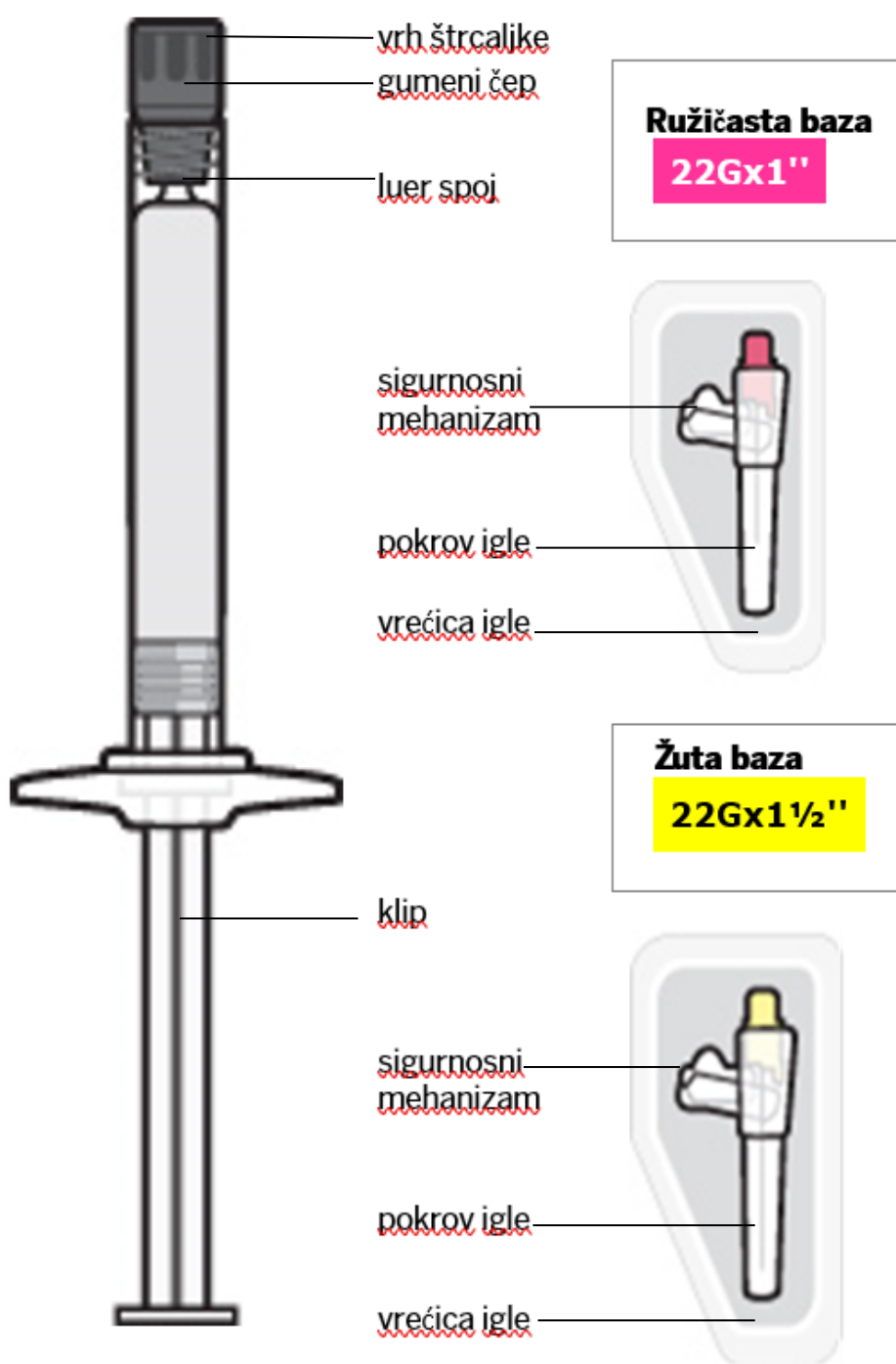
Odabir sigurnosne igle tankih stijenki

Sigurnosne igle tankih stijenki (engl. *thin wall*, TW) su dizajnirane za uporabu s lijekom TREVICTA. Važno je **korisiti isključivo igle koje se nalaze u TREVICTA pakiranju**.

Sadržaj dozirnog pakiranja

Napunjena štrcaljka

Sigurnosna igla tankih stijenki



1

Odaberite iglu

Odabir igle određen je mjestom primjene injekcije i bolesnikovom težinom.

Ako se primjenjuje injekcija u **deltoidni** mišić



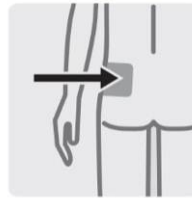
Ako bolesnik ima:
Manje od 90 kg
Ružičasta baza

22G × 1"

90 kg ili više
žuta baza

22G × 1½"

Ako se primjenjuje injekcija u **glutealni** mišić

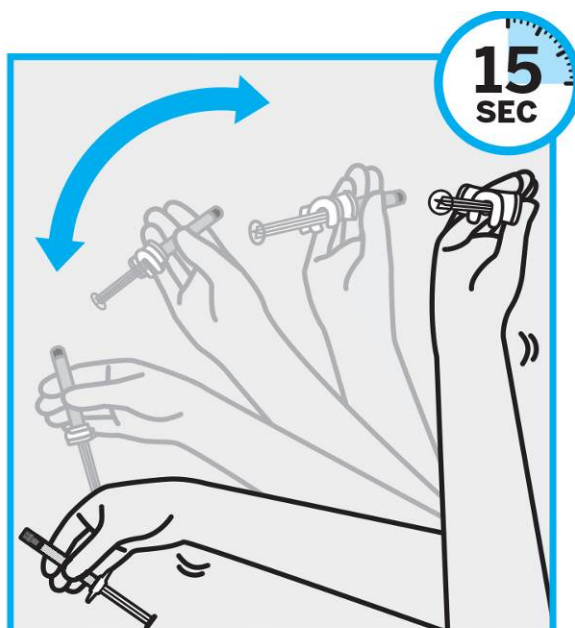


Neovisno o tjelesnoj težini bolesnika:
žuta baza

22G × 1½"



Neiskorištenu iglu odmah bacite u spremnik za oštar otpad. Nemojte čuvati za buduću primjenu.



SNAŽNO PROTRESITE najmanje 15 sekundi

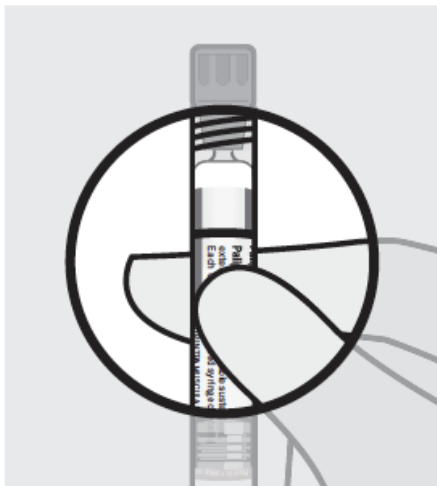
S vrhom štrcaljke okrenutim prema gore, SNAŽNO PROTRESITE s labavim ručnim zglobovima najmanje 15 sekundi kako bi postigli homogenu suspenziju.

NAPOMENA: Ovaj lijek zahtijeva dulje i snažnije protresanje od paliperidonpalmitata u obliku 1-mjesečne injekcije.



Prijeđite na sljedeći korak odmah nakon protresanja. **Ako prođe više od 5 minuta prije injekcije, snažno protresite, s vrhom štrcaljke okrenutim prema gore, ponovo tijekom najmanje 15 sekundi kako biste resuspendirali lijek.**

Provjerite suspenziju

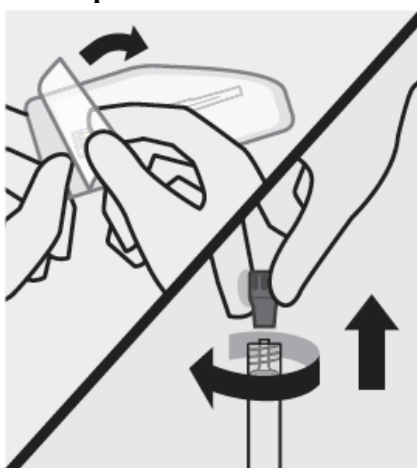


Nakon protresanja štrcaljke tijekom najmanje 15 sekundi, provjerite izgled suspenzije u prozorčiću za pregled suspenzije.

Suspenzija treba izgledati jednolično i biti mliječno bijele boje.

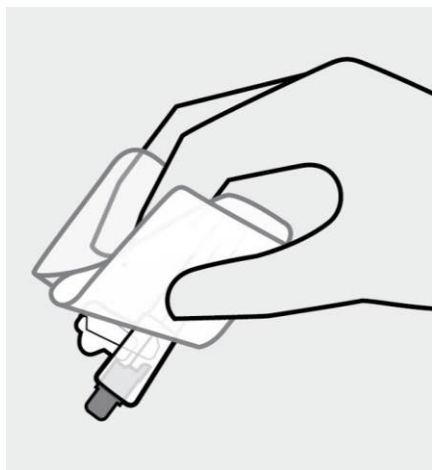
Isto tako normalno je vidjeti male mjehuriće zraka.

Otvorite vrećicu s iglom i odstranite čep



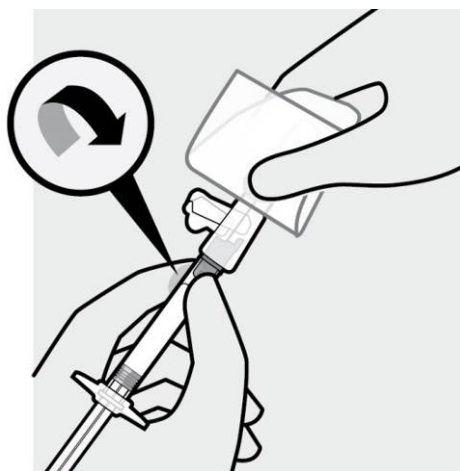
Prvo otvorite vrećicu s iglom otvarajući omot do polovice. Odložite na čistu površinu. Zatim, držeći štrcaljku uspravno, odvrnite i povucite gumeni čep kako biste ga uklonili.

Čvrsto držite vrećicu s iglom



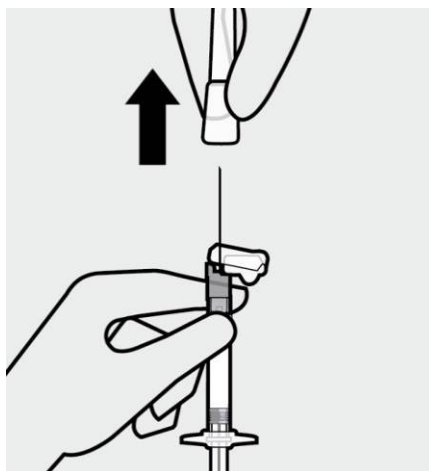
Omot igle i plastični spremnik presavinite prema natrag. Zatim, čvrsto uhvatite pokrov igle kroz vrećicu, kao što je prikazano.

Pričvrstite iglu



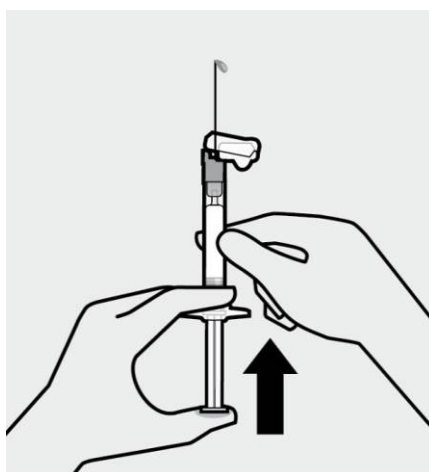
Držite štrcaljku usmjerenu prema gore. Pričvrstite sigurnosnu iglu na štrcaljku nježno ju okrećući kako biste izbjegli napuknuća ili oštećenja baze igle. Prije primjene uvijek provjerite ima li znakova oštećenja ili curenja.

Uklonite pokrov igle



Povucite pokrov igle s igle pravocrtnim pokretom.
Nemojte savijati pokrov jer to može olabaviti iglu sa štrcaljke.

Uklonite mjehuriće zraka

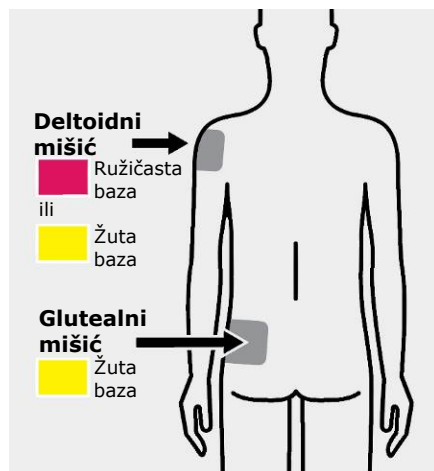


Držite uspravno štrcaljku i lagano ju udarite kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh. Polako i pažljivo pritisnite klip prema gore kako biste uklonili zrak.

3

Injicirajte

Injicirajte dozu



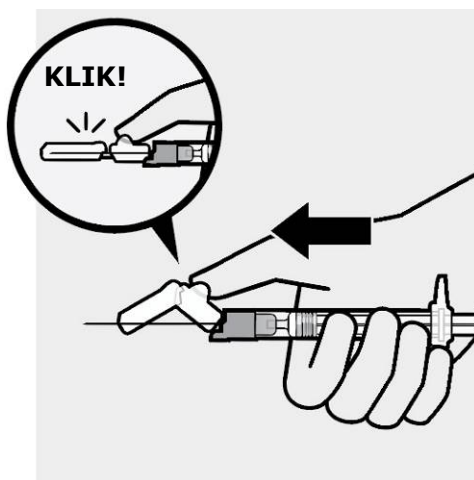
Polako injicirajte cijeli sadržaj štrcaljke intramuskularno, duboko u odabrani deltoidni ili glutealni mišić.

Ne primjenjujte niti jednim drugim putem.

4

Nakon injekcije

Zaštitite iglu



Nakon završetka injiciranja, uz pomoć Vašeg palca ili ravne površine učvrstite iglu u sigurnosni mehanizam. Igla je učvršćena kada se čuje zvuk „klik”.

Prikladno zbrinite



Zbrinite štrcaljku i neiskorištenu iglu u spremnik za oštar otpad.



Sigurnosne igle tankih stijenki su dizajnirane specifično za primjenu s lijekom TREVICTA. Neiskorištenu iglu treba baciti, a ne spremiti za buduću uporabu.