

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREVICTA 175 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
TREVICTA 263 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
TREVICTA 350 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
TREVICTA 525 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

175 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 273 mg di paliperidone palmitato in 0,88 mL equivalenti a 175 mg di paliperidone.

263 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 410 mg di paliperidone palmitato in 1,32 mL equivalenti a 263 mg di paliperidone.

350 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 546 mg di paliperidone palmitato in 1,75 mL equivalenti a 350 mg di paliperidone.

525 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 819 mg di paliperidone palmitato in 2,63 mL equivalenti a 525 mg di paliperidone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La sospensione è di colore da bianco a biancastro. La sospensione è a pH neutro (circa 7,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TREVICTA, formulazione iniettabile a somministrazione trimestrale, è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con la formulazione di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti trattati adeguatamente con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (preferibilmente per quattro o più mesi) e per i quali non è richiesto un aggiustamento della dose, possono passare a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale.

La terapia con TREVICTA deve essere iniziata al posto della successiva somministrazione programmata di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (\pm 7 giorni). La dose di

TREVICTA deve basarsi sulla precedente dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile moltiplicata per 3,5 - come riportato nella tabella seguente:

Dosi di TREVICTA per pazienti trattati adeguatamente con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile

| Se l'ultima dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile è | Iniziare TREVICTA alla dose seguente |
|--|---|
| 50 mg | 175 mg |
| 75 mg | 263 mg |
| 100 mg | 350 mg |
| 150 mg | 525 mg |

Non è stata studiata una dose di TREVICTA equivalente alla dose di 25 mg di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile.

Dopo la dose iniziale, TREVICTA deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare una volta ogni 3 mesi (\pm 2 settimane, vedere anche paragrafo "Dose dimenticata").

Se necessario, l'aggiustamento della dose di TREVICTA può essere fatto ogni 3 mesi, con incrementi nel range 175-525 mg in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente. Data la natura del rilascio prolungato di TREVICTA, la risposta del paziente a un aggiustamento della dose potrebbe non risultare evidente per diversi mesi (vedere paragrafo 5.2). Se il paziente resta sintomatico, deve essere gestito secondo la pratica clinica.

Passaggio da altri medicinali antipsicotici

I pazienti non devono passare direttamente da altri antipsicotici poiché paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale deve essere iniziato solo dopo che il paziente è stato stabilizzato con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile.

Passaggio da TREVICTA ad altri medicinali antipsicotici

Se si interrompe TREVICTA devono essere considerate le sue caratteristiche di rilascio prolungato.

Passaggio da TREVICTA a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile

Per passare da TREVICTA a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, quest'ultimo deve essere somministrato al posto della successiva dose di TREVICTA programmata, utilizzando una dose divisa per 3,5 - come riportato nella tabella seguente. Non è necessario seguire la posologia iniziale descritta nel foglio illustrativo di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile. La somministrazione di quest'ultimo deve poi continuare a intervalli mensili come descritto nel foglio illustrativo.

Dosi di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile per pazienti che passano da TREVICTA

| Se l'ultima dose di TREVICTA è | Iniziare paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile 3 mesi dopo, alla dose seguente |
|---------------------------------------|---|
| 175 mg | 50 mg |
| 263 mg | 75 mg |
| 350 mg | 100 mg |
| 525 mg | 150 mg |

Passaggio da TREVICTA a paliperidone orale a rilascio prolungato una volta al giorno

Per passare da TREVICTA a paliperidone compresse a rilascio prolungato, la somministrazione giornaliera di paliperidone compresse a rilascio prolungato deve iniziare 3 mesi dopo l'ultima dose di TREVICTA e il trattamento deve continuare come descritto nella tabella sottostante. Questa riporta i regimi raccomandati di conversione della dose che consentono ai pazienti precedentemente stabilizzati con dosi diverse di TREVICTA di ottenere una simile esposizione a paliperidone compresse a rilascio prolungato.

**Dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato per pazienti che passano da
TREVICTA***

| Ultima dose di TREVICTA (settimana 0) | Numero della settimana dopo l'ultima dose di TREVICTA | | |
|---|--|--|---------------------------------|
| | Dalla settimana 12 alla settimana 18 inclusa | Dalla settimana 19 alla settimana 24 inclusa | Dalla settimana 25 in avanti |
| | Dose giornaliera di paliperidone compresse a rilascio prolungato | | |
| 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 |

* Tutte le dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato in unica somministrazione giornaliera devono essere personalizzate per il singolo paziente, prendendo in considerazione variabili come il motivo per lo *switching*, la risposta al precedente trattamento con paliperidone, la gravità dei sintomi psicotici e/o la propensione agli effetti collaterali.

Dose dimenticata

Finestra posologica

TREVICTA deve essere assunto ogni 3 mesi. Per evitare di perdere una dose di TREVICTA è possibile praticare l'iniezione ai pazienti fino a 2 settimane prima o 2 settimane dopo il termine stabilito di 3 mesi.

Dose dimenticata

| Se è stata saltata la dose programmata e il tempo trascorso dall'ultima iniezione è | Azione |
|---|---|
| > 3½ mesi fino a 4 mesi | L'iniezione deve essere effettuata il più presto possibile e poi si deve riprendere la cadenza trimestrale. |
| da 4 mesi a 9 mesi | Il regime raccomandato per iniziare di nuovo il trattamento è riportato nella tabella sottostante. |
| > 9 mesi | Ricominciare il trattamento utilizzando paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile come descritto nel foglio illustrativo del prodotto. TREVICTA può essere ripreso dopo che il paziente è stato trattato adeguatamente con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, preferibilmente per quattro o più mesi. |

**Regime raccomandato per iniziare di nuovo il trattamento dopo una mancata assunzione di
TREVICTA da 4 a 9 mesi**

| Se l'ultima dose di TREVICTA era | Somministrare paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, due dosi a distanza di una settimana (nel muscolo deltoide) | | Poi somministrare TREVICTA (nel muscolo deltoide ^a o nel gluteo) |
|-------------------------------------|--|----------|---|
| | Giorno 1 | Giorno 8 | 1 mese dopo il giorno 8 |
| 175 mg | 50 mg | 50 mg | 175 mg |
| 263 mg | 75 mg | 75 mg | 263 mg |
| 350 mg | 100 mg | 100 mg | 350 mg |
| 525 mg | 100 mg | 100 mg | 525 mg |

^a Vedere anche *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari* sulla scelta dell'ago per le iniezioni nel deltoide in base al peso corporeo.

Popolazioni speciali

Anziani

L'efficacia e la sicurezza nei soggetti di età > 65 anni non sono state stabilite.

In generale, la posologia di TREVICTA raccomandata per i pazienti anziani con funzione renale normale è la stessa dei pazienti adulti più giovani con funzione renale normale. Tuttavia, poiché i pazienti anziani potrebbero presentare una ridotta funzione renale, vedere il paragrafo *Compromissione renale* qui di seguito per le raccomandazioni sulla posologia in pazienti affetti da compromissione renale.

Compromissione renale

TREVICTA non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 a < 80 mL/min) la dose deve essere aggiustata e il paziente deve essere stabilizzato usando paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile e successivamente passare a TREVICTA.

TREVICTA non è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 50 mL/min).

Compromissione epatica

TREVICTA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. In base all'esperienza con paliperidone orale, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Dal momento che paliperidone non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave, in tali pazienti si raccomanda cautela (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TREVICTA in bambini e adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

TREVICTA è destinato solo ad un uso intramuscolare. Non deve essere somministrato in nessun altro modo. Ciascuna iniezione deve essere praticata solo da un operatore sanitario che somministra l'intera dose in una singola iniezione. TREVICTA deve essere iniettato lentamente e in profondità nel muscolo deltoide o nel gluteo. In caso di fastidio a livello della sede di iniezione, all'iniezione successiva deve essere considerato il passaggio dal gluteo al deltoide (e viceversa) (vedere paragrafo 4.8).

TREVICTA deve essere somministrato utilizzando esclusivamente gli aghi a parete sottile forniti nella confezione di TREVICTA. Gli aghi presenti nella confezione di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile o altri aghi disponibili in commercio non devono essere utilizzati per somministrare TREVICTA (vedere *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari*).

Il contenuto della siringa preriempita deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di materiale estraneo o di cambiamenti di colore prima della somministrazione. **È importante agitare la siringa vigorosamente tenendo la punta verso l'alto e flettendo il polso per almeno 15 secondi per garantire una sospensione omogenea. TREVICTA deve essere somministrato entro i successivi 5 minuti.** Se passano più di 5 minuti prima che l'iniezione sia praticata, agitare di nuovo vigorosamente per almeno 15 secondi per risospingere di nuovo il medicinale (vedere *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari*).

Somministrazione nel muscolo deltoide

L'ago specifico per la somministrazione di TREVICTA nel muscolo deltoide è determinato dal peso del paziente.

- Per un peso ≥ 90 kg, si deve usare l'ago da 1½ pollici, 22 G (0,72 mm x 38,1 mm).
- Per un peso < 90 kg, si deve usare l'ago da 1 pollice, 22 G (0,72 mm x 25,4 mm).

TREVICTA deve essere somministrato al centro del muscolo deltoide. Le iniezioni nel deltoide devono essere alternate tra i due muscoli deltoidei.

Somministrazione nel gluteo

L'ago da usare per la somministrazione di TREVICTA nel gluteo è quello da 1½ pollici, 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) indipendentemente dal peso corporeo. TREVICTA deve essere somministrato nel quadrante superiore esterno del gluteo. Le iniezioni nel gluteo devono essere alternate tra i due muscoli gluteali.

Somministrazione incompleta

Per evitare una somministrazione incompleta di TREVICTA, la siringa pre-riempita deve essere agitata vigorosamente per almeno 15 secondi entro i 5 minuti prima della somministrazione per garantire una sospensione omogenea (vedere *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari*).

Tuttavia, nel caso la dose non sia iniettata completamente, la quota di dose rimasta nella siringa non deve essere re-iniettata, e **non** si deve somministrare un'altra dose poiché è difficile stimare la quantità effettivamente iniettata. Il paziente deve essere monitorato attentamente e gestito in modo clinicamente appropriato fino alla successiva iniezione trimestrale programmata di TREVICTA.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al risperidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Use in pazienti in stato di agitazione acuta o in stato psicotico grave

TREVICTA non deve essere utilizzato per gestire stati di agitazione acuta o stati psicotici gravi quando è richiesto un immediato controllo dei sintomi.

Intervallo QT

Prestare cautela quando si prescrive paliperidone in pazienti con disturbi cardiovascolari noti o con una storia familiare di prolungamento del tratto QT e in caso di uso concomitante di altri farmaci ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QT.

Sindrome neurolettica maligna

Con paliperidone è stata riportata la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazioni dello stato di coscienza e livelli sierici elevati di creatinfosfochinasi. Ulteriori manifestazioni cliniche possono includere mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente mostra segni o sintomi indicativi di SNM, il trattamento con paliperidone deve essere interrotto, tenendo in considerazione la natura del rilascio prolungato di TREVICTA.

Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali

I medicinali con azione antagonista sui recettori dopaminergici sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici e involontari, soprattutto della lingua e/o del viso. Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve considerare l'interruzione di qualsiasi antipsicotico, incluso paliperidone, tenendo presente la natura del rilascio prolungato di TREVICTA.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono entrambi, psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e paliperidone in concomitanza, poiché i sintomi extrapiramidali possono emergere quando si apportano aggiustamenti alla dose di uno o entrambi i medicinali. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Con paliperidone sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi. I pazienti con una storia clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmaco-indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione l'interruzione di TREVICTA al primo segno di declino clinicamente significativo del WBC in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con una neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili $< 1 \times 10^9/L$) devono interrompere TREVICTA e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione. Deve essere tenuta in considerazione la natura del rilascio prolungato di TREVICTA.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi anche in pazienti che in precedenza hanno tollerato risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.8).

Iperglicemia e diabete mellito

Con paliperidone sono stati segnalati iperglicemia, diabete mellito ed esacerbazione di un diabete preesistente, compreso coma diabetico e chetoacidosi. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida utilizzate per gli antipsicotici. I pazienti trattati con TREVICTA devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per valutare un peggioramento del controllo glicemico.

Aumento di peso

Con l'uso di TREVICTA è stato riportato un significativo aumento del peso corporeo. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Uso in pazienti con tumori prolattina-dipendenti

Studi in colture cellulari suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori mammari umani può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene negli studi clinici ed epidemiologici non sia stata finora dimostrata una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi medica rilevante. Paliperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con un tumore preesistente che potrebbe essere prolattina-dipendente.

Ipotensione ortostatica

Paliperidone può indurre ipotensione ortostatica in alcuni pazienti a causa della sua azione alfa-bloccante. Negli studi clinici di TREVICTA lo 0,3% dei soggetti ha riportato una reazione avversa correlata a ipotensione ortostatica. TREVICTA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es., insufficienza cardiaca, infarto del miocardio o ischemia, difetti della conduzione), malattia cerebrovascolare, oppure condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione (come la disidratazione e l'ipovolemia).

Convulsioni

TREVICTA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia convulsiva.

Insufficienza renale

Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone sono aumentate nei pazienti con insufficienza renale. Per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 mL/min fino a < 80 mL/min), la dose deve essere aggiustata, il paziente deve essere stabilizzato impiegando paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile e poi passare a TREVICTA. TREVICTA non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale moderata o grave (clearance della creatinina < 50 mL/min). (Vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non ci sono dati disponibili in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh). Si raccomanda cautela nell'utilizzare paliperidone in tali pazienti.

Pazienti anziani con demenza

TREVICTA non è stato studiato in pazienti anziani affetti da demenza. TREVICTA non è raccomandato per trattare pazienti anziani con demenza a causa del rischio aumentato di mortalità globale e di reazioni avverse cerebrovascolari.

L'esperienza con risperidone citata di seguito è considerata valida anche per paliperidone.

Mortalità globale

In una metanalisi di 17 studi clinici controllati, pazienti anziani con demenza trattati con altri antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo, olanzapina e quetiapina, hanno mostrato un rischio di mortalità maggiore rispetto al placebo. Tra quelli trattati con risperidone la mortalità è stata del 4%, rispetto al 3,1% del placebo.

Reazioni avverse cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati controllati verso placebo condotti su pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo e olanzapina, è stato osservato un rischio circa tre volte maggiore di reazioni avverse cerebrovascolari. Il meccanismo alla base dell'aumento del rischio non è noto.

Morbo di Parkinson e Demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere TREVICTA a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o da Demenza con corpi di Lewy (DLB) poiché entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere soggetti ad un rischio maggiore di insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, così come mostrare una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Le manifestazioni di tale maggiore sensibilità possono includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Priapismo

È stato riportato che i farmaci antipsicotici (compreso paliperidone) con effetti di blocco alfa-adrenergico inducono priapismo. I pazienti devono essere informati che qualora il priapismo non si risolva entro 4 ore, devono cercare assistenza medica con urgenza.

Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità del corpo di abbassare la temperatura corporea centrale. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere TREVICTA a pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea centrale, come ad es., esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, trattamento concomitante di medicinali ad attività anticolinergica, o essere soggetti a disidratazione.

Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con i farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con TREVICTA e devono essere intraprese misure preventive.

Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con paliperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, potrebbe mascherare i segni ed i sintomi di sovradosaggio di alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Somministrazione

Prestare attenzione ad evitare di iniettare inavvertitamente TREVICTA in un vaso sanguigno.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori alfa 1a-adrenergici, come TREVICTA (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali con effetto antagonista sui recettori alfa 1a-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia alfa1-bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Si raccomanda cautela nel prescrivere TREVICTA con medicinali di cui sia nota la capacità di prolungare l'intervallo QT, come ad es., gli antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, disopiramide) e gli antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni antibiotici (ad es., fluorochinoloni), alcuni altri antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad es., meflochina). Questo elenco è indicativo e non esaustivo.

Potenziale capacità di TREVICTA di influire su altri medicinali

Non si ritiene che paliperidone possa causare interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con medicinali che vengono metabolizzati da isoenzimi del citocromo P450.

Considerati gli effetti primari di paliperidone sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.8), TREVICTA deve essere utilizzato con cautela in associazione con altri medicinali ad azione centrale, ad es., ansiolitici, gran parte degli antipsicotici, gli ipnotici, gli oppiacei, etc. o con l'alcol.

Paliperidone potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa associazione fosse ritenuta necessaria, soprattutto nella fase terminale del Morbo di Parkinson in, deve essere prescritta la dose minima efficace di ciascun trattamento.

A causa del suo potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), si potrebbe osservare un effetto additivo quando TREVICTA è somministrato con altri medicinali che possiedono tale potenziale, come ad es. altri antipsicotici, triciclici.

Si raccomanda cautela nel caso in cui paliperidone venga somministrato in associazione con altri medicinali ritenuti in grado di abbassare la soglia convulsiva (cioè fenotiazine o butirrofenoni, triciclici o SSRI, tramadolo, meflochina, etc.).

La co-somministrazione di paliperidone orale a rilascio prolungato allo stato stazionario (12 mg una volta al giorno) con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (da 500 a 2 000 mg una volta al giorno) non ha influenzato la farmacocinetica del valproato allo stato stazionario.

Non è stato condotto alcuno studio sull'interazione tra TREVICTA e litio, tuttavia un'interazione farmacocinetica è improbabile.

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su TREVICTA

Studi *in vitro* indicano che il CYP2D6 e il CYP3A4 potrebbero essere coinvolti in minima parte nel metabolismo di paliperidone, ma non ci sono indicazioni né *in vitro* né *in vivo* che tali isoenzimi svolgano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. La co-somministrazione di paliperidone orale con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di paliperidone.

La co-somministrazione di paliperidone orale a rilascio prolungato una volta al giorno con carbamazepina 200 mg due volte al giorno ha causato una diminuzione del 37% circa della C_{max} e della AUC medie di paliperidone allo stato stazionario. Questa diminuzione è causata, in misura sostanziale, da un aumento del 35% nella clearance renale di paliperidone probabilmente come risultato dell'induzione della P-gp renale da parte della carbamazepina. Una diminuzione minore della quota di principio attivo escreta immodificata nelle urine suggerisce solo un effetto minimo sul metabolismo del CYP o sulla biodisponibilità di paliperidone durante la co-somministrazione di carbamazepina. Con dosi più elevate di carbamazepina potrebbero verificarsi diminuzioni più consistenti delle concentrazioni plasmatiche di paliperidone. All'inizio di un trattamento con carbamazepina, la dose di TREVICTA deve essere rivalutata e se necessario aumentata. Viceversa, in caso di interruzione della terapia con carbamazepina, la dose di TREVICTA deve essere rivalutata e se necessario diminuita. Deve essere tenuta in considerazione la lunga durata d'azione di TREVICTA.

La co-somministrazione di una singola dose di compressa di paliperidone orale a rilascio prolungato da 12 mg con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (due compresse da 500 mg una volta al giorno) ha prodotto un aumento di circa il 50% della C_{max} e della AUC di paliperidone, probabilmente in conseguenza a un aumentato assorbimento orale. Dal momento che non è stato osservato alcun effetto sulla clearance sistemica, non ci si aspetterebbe un'interazione clinicamente significativa tra compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico e TREVICTA iniezione intramuscolare. Questa interazione non è stata studiata con TREVICTA.

Uso concomitante di TREVICTA con risperidone o paliperidone orale

Poiché paliperidone è il principale metabolita attivo di risperidone, deve essere usata cautela quando TREVICTA è co-somministrato con risperidone o paliperidone per via orale per lunghi periodi di tempo. I dati di sicurezza che riguardano l'uso concomitante di TREVICTA con altri antipsicotici sono limitati.

Uso concomitante di TREVICTA con psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con paliperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche ad uno o ad entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati in merito all'uso di paliperidone durante la gravidanza. Paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare e paliperidone somministrato per via orale non si sono dimostrati teratogeni in studi condotti sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I neonati esposti a paliperidone durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza dopo il parto che potrebbero variare per gravità e durata. Ci sono state segnalazioni di irrequietezza, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente. TREVICTA non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di chiara necessità.

Dato che paliperidone è stato rinvenuto nel plasma fino a 18 mesi dopo una singola dose di TREVICTA, deve essere data opportuna considerazione alla lunga durata d'azione di TREVICTA, poiché l'esposizione materna a TREVICTA prima e durante la gravidanza può portare a reazioni avverse nel neonato.

Allattamento

Paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che sono possibili effetti sul neonato allattato al seno nei casi in cui vengano somministrate dosi terapeutiche a donne in allattamento. Dato che paliperidone è stato rinvenuto nel plasma fino a 18 mesi dopo una singola somministrazione di TREVICTA, deve essere data opportuna considerazione alla lunga durata d'azione di TREVICTA, poiché i neonati allattati al seno possono essere a rischio anche con somministrazioni di TREVICTA molto precedenti all'allattamento. TREVICTA non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti rilevanti negli studi non-clinici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Paliperidone può avere influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa di effetti potenziali a carico del sistema nervoso e di natura visiva, quali sedazione, sonnolenza, sincope e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fin quando non sia nota la sensibilità individuale a TREVICTA.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente in $\geq 5\%$ dei pazienti in due studi clinici controllati in doppio cieco di TREVICTA sono state aumento di peso, infezione delle vie respiratorie superiori, ansia, cefalea, insonnia e reazione in sede di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Quelle che seguono sono tutte le reazioni avverse riportate con paliperidone, per categoria di frequenza stimata, negli studi clinici di paliperidone palmitato. Si applicano i seguenti termini e frequenze: *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); *non comune* (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); *rara* (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); *molto rara* ($< 1/10\ 000$); e *non nota* (non può essere stimata dai dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse | | | | |
|--|-----------------------|---|---|--|--|
| | Frequenza | | | | |
| | Molto comune | Comune | Non comune | Rara | Non nota ^a |
| Infezioni ed infestazioni | | infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, influenza | infezione polmonare, bronchite, infezione delle vie respiratorie, sinusite, cistite, infezione auricolare, tonsillite, onicomicosi, cellulite, ascesso sottocutaneo | infezione oculare, acarodermatite | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | conta dei leucociti diminuita, anemia | neutropenia, trombocitopenia, conta eosinofila aumentata | agranulocitosi |
| Disturbi del sistema immunitario | | | ipersensibilità | | reazione anafilattica |
| Patologie endocrine | | iperprolattinemia ^b | | secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | iperglicemia, peso aumentato, peso diminuito, appetito ridotto | diabete mellito ^d , iperinsulinemia, appetito aumentato, anoressia, trigliceridi ematici aumentati, colesterolo ematico aumentato | chetoacidosi diabetica, ipoglicemia, polidipsia | intossicazione da acqua |
| Disturbi psichiatrici | insonnia ^c | agitazione, depressione, ansia | disturbi del sonno, mania, libido diminuita, nervosismo, incubi | catatonìa, stato confusionale, sonnambulismo, appiattimento affettivo, anorgasmia | Disturbo dell'alimentazione e correlato al sonno |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|
| Patologie del sistema nervoso | | parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedazione/sonnolenza, distonia ^c , capogiri, discinesia ^c , tremore, cefalea | discinesia tardiva, sincope, iperattività psicomotoria, instabilità posturale, alterazioni dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia | sindrome neurolettica maligna, ischemia cerebrale, non reattività agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^c , disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale, titubazione della testa | coma diabetico |
| Patologie dell'occhio | | | visione offuscata, congiuntivite, occhio secco | glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, fotofobia, lacrimazione aumentata, iperemia oculare | sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria) |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | vertigini, tinnito, dolore all'orecchio | | |
| Patologie cardiache | | tachicardia | blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT all'ECG, sindrome da tachicardia ortostatica, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni | fibrillazione atriale, aritmia sinusale | |
| Patologie vascolari | | ipertensione | ipotensione, ipotensione ortostatica | embolia polmonare, trombosi venosa, rossore del viso | ischemia |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | tosse, congestione nasale | dispnea, dolore faringolaringeo, epistassi | sindrome da apnea del sonno, congestione polmonare, congestione del tratto respiratorio rantoli, sibili | iperventilazione, infezione polmonare da aspirazione, disfonia |
| Patologie gastrointestinali | | dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, dispepsia, mal di denti | fastidio addominale, gastroenterite, disfagia, bocca secca, flatulenza | pancreatite, ostruzione intestinale, lingua tumefatta, incontinenza fecale, fecaloma, cheilite | ileo |

| | | | | | |
|---|--|--|---|---|--|
| Patologie epatobiliari | | transaminasi aumentate | gamma-glutamyl-transferasi aumentata, enzimi epatici aumentati | | ittero |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | orticaria, prurito, eruzione cutanea, alopecia, eczema, pelle secca, eritema, acne | eruzione da farmaco, ipercheratosi, dermatite seborroica, forfora | sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica, angioedema, alterazione del colore della pelle |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | dolore muscoloscheletrico, lombalgia, artralgia | creatina fosfochinasi ematica aumentata, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare | rabdomiolisi, tumefazione articolare | postura anomala |
| Patologie renali e urinarie | | | incontinenza urinaria, pollachiuria, disuria | ritenzione urinaria | |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | | | | | sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6) |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | amenorrea, | disfunzione erettile, disturbi eiaculatori, disturbi mestruali ^e , ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore mammario | Priapismo, fastidio mammario, ingorgo mammario, aumento di volume mammario, secrezione vaginale | |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | | piressia, astenia, stanchezza, reazione in sede di iniezione | edema della faccia, edema ^e , temperatura corporea aumentata, andatura anomala, dolore toracico, fastidio toracico, malessere, indurimento | ipotermia, brividi, sete, sindrome da sospensione del farmaco, ascesso in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione, cisti in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione | a temperatura corporea diminuita, necrosi in sede di iniezione, ulcera in sede di iniezione |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | | | caduta | | |

-
- ^a La frequenza delle reazioni avverse è definita come “non nota” in quanto non sono state osservate in studi clinici su paliperidone palmitato. Queste originano sia da segnalazioni spontanee post marketing per i quali la frequenza non può essere stabilita sia da studi clinici su risperidone (qualsiasi formulazione) o paliperidone orale e/o report post marketing
- ^b Fare riferimento a ‘iperprolattinemia’ sotto.
- ^c Fare riferimento a ‘sintomi extrapiramidali’ sotto.
- ^d In studi clinici controllati con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,32 % dei pazienti trattati con paliperidone iniettabile a somministrazione mensile rispetto ad una percentuale dello 0,39 % del gruppo placebo. L’incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata dello 0,65% di tutti i pazienti trattati con paliperidone palmitato a somministrazione mensile.
- ^e **Insomnia include:** insonnia iniziale, insonnia centrale; **Convulsione include:** convulsioni a tipo grande male; **Edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema plastico; **Disturbi mestruali include:** mestruazioni ritardate, mestruazioni irregolari, oligomenorrea.

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di risperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi due composti (incluso sia le formulazioni orali sia quelle iniettabili) sono reciprocamente pertinenti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazione anafilattica

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica dopo l'iniezione con paliperidone palmitato a somministrazione mensile in pazienti che in precedenza avevano tollerato risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni al sito di iniezione

Negli studi clinici di TREVICTA il 5,3 % dei soggetti ha riportato una reazione avversa relativa al sito di iniezione. Nessuno di questi eventi era grave né ha portato all'interruzione. In base al giudizio degli sperimentatori, indurimento, arrossamento e gonfiore erano assenti o lievi in $\geq 95\%$ delle valutazioni. Il dolore nel sito di iniezione valutato dai soggetti sulla base di una scala visuo-analogica era basso e nel tempo è diminuito di intensità.

Sintomi extrapiramidali (EPS)

Negli studi clinici di TREVICTA acatisia, discinesia, distonia, parkinsonismo e tremore sono stati riportati, rispettivamente, nel 3,9 %, 0,8 %, 0,9 %, 3,6 % e 1,4 % dei soggetti.

Gli EPS includevano una analisi aggregata dei seguenti termini: parkinsonismo (include disturbo extrapiramidale, sintomi extrapiramidali, fenomeno *on-off*, morbo di Parkinson, crisi parkinsoniana, ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, perdita di saliva, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anomalo, tremore parkinsoniano a riposo), acatisia (include acatisia, irrequietezza, ipercinesia, sindrome delle gambe senza riposo), discinesia (include discinesia, corea, disturbo del movimento, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia (include distonia, spasmo cervicale, emprostotono, crisi oculogira, distonia oromandibolare, *risus sardonius*, tetania, ipertonìa, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi linguale, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurototono, spasmo linguale e trisma), e tremore.

Aumento di peso

Nello studio di sospensione randomizzato a lungo termine, è stato riportato un aumento anomalo $\geq 7\%$ del peso corporeo dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco nel 10% dei soggetti nel gruppo TREVICTA e nell'1% dei soggetti nel gruppo placebo. Al contrario, una diminuzione anomala di peso ($\geq 7\%$) dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco è stata riportata nell'1% dei soggetti nel gruppo TREVICTA e nell'8% dei soggetti nel gruppo placebo. La variazione di peso media dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco è stata +0,94 kg per il gruppo TREVICTA e -1,28 kg per il placebo.

Iperprolattinemia

Durante la fase in doppio cieco dello studio di sospensione, randomizzato a lungo termine, incrementi di prolattina oltre il range di riferimento (> 13,13 ng/mL nei maschi e > 26,72 ng/mL nelle femmine) sono stati osservati in percentuale maggiore in uomini e donne del gruppo TREVICTA rispetto al gruppo placebo (9% vs. 3% e 5% vs. 1%, rispettivamente). Nel gruppo TREVICTA la variazione media dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco è stata +2,90 ng/mL per gli uomini (vs. -10,26 ng/mL nel gruppo placebo) e +7,48 ng/ml per le donne (vs. -32,93 ng/mL nel gruppo placebo). Una donna (2,4%) nel gruppo TREVICTA ha sviluppato una reazione avversa di amenorrea, mentre tra le donne del gruppo placebo, e tra gli uomini di entrambi i gruppi, non sono state osservate reazioni avverse potenzialmente correlate alla prolattina.

Effetti di classe

Con la somministrazione di antipsicotici possono manifestarsi prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), morte improvvisa inspiegata, arresto cardiaco e torsione di punta.

Con i medicinali antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, comprendenti casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.*

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e i sintomi attesi sono quelli dovuti ad un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di paliperidone, cioè sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT e sintomi extrapiramidali.

Sono stati riportati torsione di punta e fibrillazione ventricolare in un paziente in una condizione di sovradosaggio con paliperidone orale. In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che siano utilizzati più farmaci.

Gestione

Nel valutare le esigenze di trattamento ed il recupero devono essere considerate la natura di rilascio prolungato del farmaco e la lunga emivita di eliminazione di paliperidone. Non esiste un antidoto specifico a paliperidone. Devono essere impiegate misure generali di supporto; stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione.

Il monitoraggio cardiovascolare deve essere iniziato immediatamente e deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. In caso di sintomi extrapiramidali gravi devono essere somministrati agenti anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e la supervisione medica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX13

TREVICTA contiene una miscela racemica di (+)- e (-)-paliperidone.

Meccanismo d'azione

Paliperidone è un bloccante selettivo degli effetti delle monoammine, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei neurolettici tradizionali. Paliperidone si lega fortemente ai recettori serotoninergici 5-HT₂ e dopaminergici D₂. Paliperidone blocca anche i recettori adrenergici alfa₁ e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H₁ e adrenergici alfa₂. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.

Paliperidone non si lega ai recettori colinergici. Sebbene paliperidone sia un forte antagonista D₂, azione che si ritiene alleviare i sintomi della schizofrenia, causa minore catalessia e riduce le funzioni motorie in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extrapiramidali.

Efficacia clinica

L'efficacia di TREVICTA nel trattamento di mantenimento della schizofrenia in soggetti che sono stati trattati adeguatamente per almeno quattro mesi con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile e le ultime due somministrazioni dello stesso dosaggio è stata valutata in uno studio di sospensione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a lungo termine e uno studio di non-inferiorità, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, a lungo termine. In entrambi gli studi l'*outcome* primario era basato sulla recidiva.

Nello studio di sospensione randomizzato a lungo termine, 506 soggetti adulti rispondenti ai criteri del DSM-IV per la schizofrenia sono stati arruolati nella fase di transizione in aperto e trattati con dosi flessibili di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, somministrato nel muscolo deltoide o gluteo (50-150 mg) per 17 settimane (l'aggiustamento della dose avveniva alle settimane 5 e 9). Un totale di 379 soggetti ha poi ricevuto una singola dose di TREVICTA nel muscolo deltoide o nel gluteo nella fase di stabilizzazione in aperto (la dose era 3,5 volte l'ultima dose di paliperidone palmitato a somministrazione mensile). I soggetti considerati clinicamente stabili al termine della fase di stabilizzazione di 12 settimane sono stati quindi randomizzati 1:1 a TREVICTA o placebo in una fase in doppio cieco di durata variabile (la dose di TREVICTA era la stessa dell'ultima dose ricevuta durante la fase di stabilizzazione; questa dose rimaneva fissa per tutta la fase in doppio cieco). In questo periodo 305 soggetti stabili da un punto di vista sintomatologico sono stati randomizzati a continuare il trattamento con TREVICTA (n = 160) o placebo (n = 145) fino a recidiva, interruzione precoce, o termine dello studio. La variabile primaria di efficacia era il tempo alla prima recidiva. Lo studio è stato terminato sulla base di un'analisi *ad interim* prestabilita condotta quando 283 soggetti erano stati randomizzati e 42 eventi di recidiva erano stati osservati.

Sulla base dell'analisi finale (N = 305), 42 soggetti (29,0%) nel gruppo placebo e 14 soggetti (8,8%) nel gruppo TREVICTA hanno avuto un evento di recidiva durante la fase in doppio cieco. L'*hazard ratio* era 3,81 (IC 95% 2,08, 6,99) che indica una diminuzione del 74% del rischio di recidiva con TREVICTA rispetto a placebo. Un'analisi di Kaplan Meier del tempo alla recidiva per gruppo di trattamento è riportata nella Figura 1. Tra i due gruppi di trattamento vi era una differenza significativa del tempo alla recidiva (p < 0,0001) a favore di TREVICTA. Il tempo alla recidiva del gruppo placebo (mediana 395 giorni) era significativamente più breve che nel gruppo TREVICTA (mediana non stimabile per la bassa percentuale di soggetti con recidive [8,8%]).

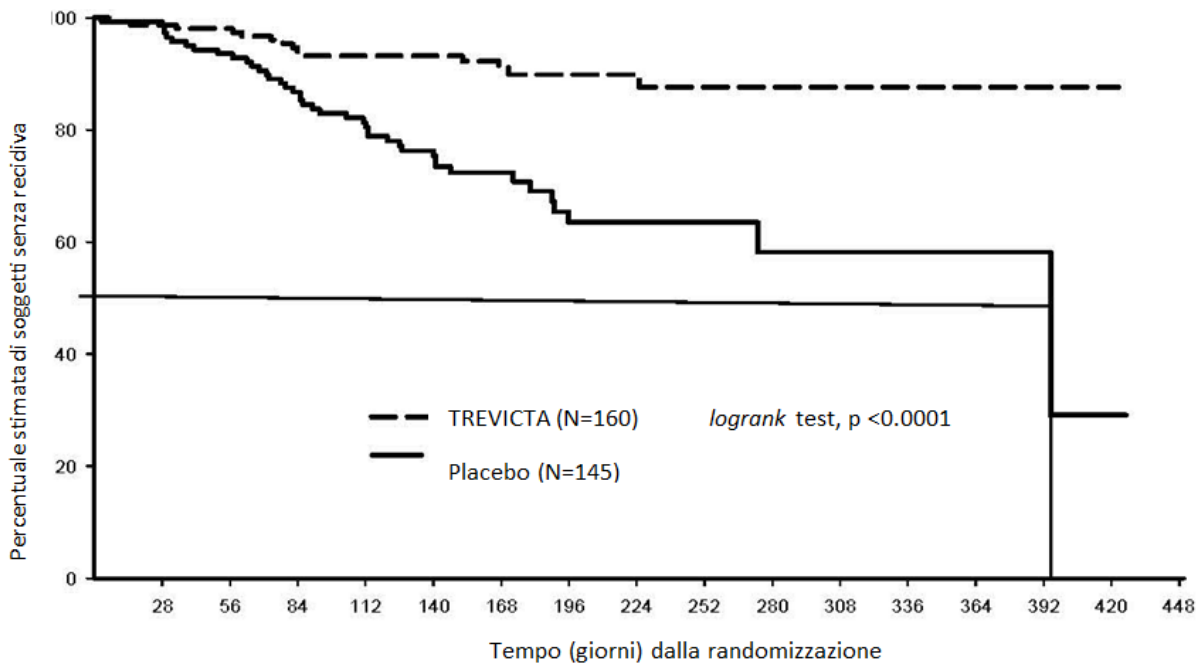


Figura 1: Curva di Kaplan-Meier del tempo alla recidiva – Analisi finale

Nello studio di non-inferiorità, 1429 soggetti con malattia riacutizzata (punteggio basale medio PANSS totale: 85,7) che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per la schizofrenia sono stati arruolati nella fase in aperto e trattati con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile per 17 settimane. La dose poteva essere aggiustata (cioè essere 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg) all'iniezione delle settimane 5 e 9, e la sede dell'iniezione poteva essere il deltoide o il gluteo. Dei soggetti che soddisfacevano i criteri di randomizzazione alle settimane 14 e 17, 1016 sono stati randomizzati in proporzione 1:1 a continuare con iniezioni mensili di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile o a passare a TREVICTA, con una dose corrispondente a 3,5 volte quella di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile alla settimana 9 e 13, per 48 settimane. I soggetti hanno ricevuto TREVICTA una volta ogni 3 mesi e hanno ricevuto iniezioni di placebo negli altri mesi per mantenere il disegno in cieco. L'*endpoint* primario di efficacia dello studio era la percentuale di soggetti che non era andata incontro a recidiva al termine della fase in doppio cieco di 48 settimane sulla base della stima di Kaplan-Meier a 48 settimane (TREVICTA: 91,2%, paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile: 90,0%). Il tempo mediano alla recidiva in entrambi i gruppi non ha potuto essere stimato per la bassa percentuale di soggetti con recidiva. La differenza (IC 95%) tra i gruppi di trattamento era dell'1,2% (-2,7%-5,1%), e ha soddisfatto il criterio della non-inferiorità basato su un margine di -10%. Quindi il gruppo in trattamento con TREVICTA è stato non-inferiore a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile. I miglioramenti del funzionamento, rilevati alla scala *Personal and Social Performance* (PSP), che erano stati osservati durante la fase di stabilizzazione in aperto, sono stati mantenuti durante la fase in doppio cieco in entrambi i gruppi di trattamento.

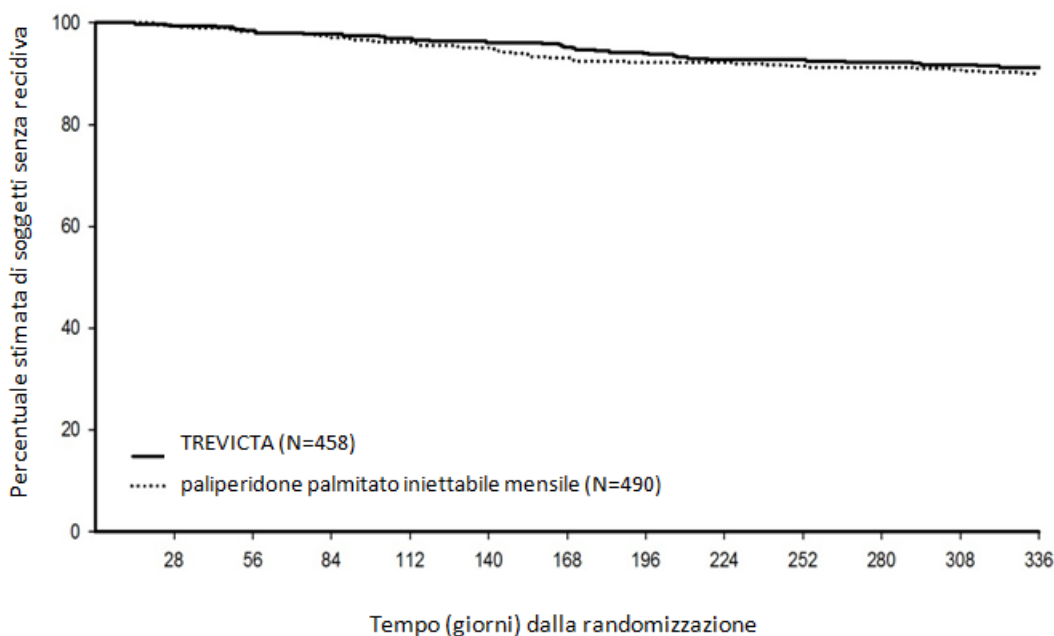


Figura 2: Curva di Kaplan-Meier del tempo alla recidiva per TREVICTA e paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile

I risultati di efficacia sono stati coerenti in tutti i sottogruppi di popolazione (sesso, età ed etnia) in entrambi gli studi.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TREVICTA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella schizofrenia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Data la solubilità in acqua estremamente bassa, la formulazione trimestrale di paliperidone palmitato si dissolve lentamente dopo l'iniezione intramuscolare prima di essere idrolizzato a paliperidone e assorbito nella circolazione sistemica. Il rilascio della sostanza attiva ha inizio già al giorno 1 e persiste per almeno 18 mesi.

I dati presentati in questo paragrafo sono basati su un'analisi farmacocinetica di popolazione. A seguito di una dose singola intramuscolare di TREVICTA, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone si innalzano gradualmente per raggiungere concentrazioni plasmatiche massime a un T_{max} mediano di 30-33 giorni. A seguito dell'iniezione intramuscolare di TREVICTA a dosi di 175-525 mg nel muscolo deltoide si è osservata una C_{max} mediamente più elevata del 11-12% rispetto all'iniezione nel muscolo gluteo. Il profilo di rilascio e il regime posologico di TREVICTA determinano concentrazioni terapeutiche sostenute. L'esposizione totale di paliperidone a seguito della somministrazione di TREVICTA è stata proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi 175-525 mg, e circa proporzionale alla dose per la C_{max} . Il rapporto picco: valle medio allo stato stazionario per una dose di TREVICTA era di 1,6 dopo somministrazione nel gluteo e di 1,7 dopo somministrazione nel deltoide.

Il legame alle proteine plasmatiche di paliperidone racemico è del 74%.

A seguito della somministrazione di TREVICTA, gli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone interconvertono, raggiungendo un rapporto AUC (+) / (-) di circa 1,7-1,8.

Biotrasformazione ed eliminazione

Una settimana dopo la somministrazione di una dose singola orale a rilascio immediato di 1 mg di ¹⁴C-paliperidone, il 59% della dose era escreto immodificato nell'urina, dimostrando che paliperidone non è metabolizzato in modo esteso dal fegato. Circa l'80% della radioattività somministrata è stata recuperata nell'urina e l'11% nelle feci. *In vivo* sono stati identificati quattro percorsi metabolici, nessuno dei quali era responsabile di più del 10% della dose: dealchilazione, idrossilazione, deidrogenazione e scissione benzisossazolica. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano suggerito un ruolo per il CYP2D6 e CYP3A4 nel metabolismo di paliperidone, non esiste evidenza *in vivo* che tali isoenzimi abbiano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che nella clearance apparente di paliperidone non esiste alcuna differenza distinguibile, dopo somministrazione di paliperidone orale, tra metabolizzatori estensivi e lenti dei substrati di CYP2D6. Studi *in vitro* in microsomi epatici umani hanno dimostrato che paliperidone non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, che comprendono CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, e CYP3A5.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che paliperidone è un substrato di P-gp e ad alte concentrazioni è un debole inibitore di P-gp. Non sono disponibili dati *in vivo* e la rilevanza clinica è sconosciuta.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita apparente mediana di paliperidone a seguito della somministrazione di TREVICTA nell'intervallo di dose 175-525 mg variava da 84 a 95 giorni dopo iniezioni nel deltoide e da 118 a 139 giorni dopo iniezioni nel gluteo.

Paliperidone palmitato iniezione trimestrale versus altre formulazioni di paliperidone

TREVICTA è stato sviluppato per rilasciare paliperidone per un periodo di 3 mesi, mentre paliperidone palmitato iniettabile in formulazione mensile viene somministrato una volta al mese. TREVICTA, se somministrato a dosi 3,5 volte maggiori della corrispondente dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (vedere paragrafo 4.2), determina esposizioni di paliperidone simili a quelle ottenute con le corrispondenti dosi mensili di paliperidone palmitato, le quali corrispondono alle dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato somministrato una volta al giorno. Il range di esposizione di TREVICTA è compreso nel range delle dosi approvate di paliperidone compresse a rilascio prolungato.

Insufficienza epatica

Paliperidone non viene metabolizzato estensivamente nel fegato. Anche se TREVICTA non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In uno studio con paliperidone orale in soggetti con insufficienza epatica moderata (classe B di Child-Pugh), le concentrazioni plasmatiche di paliperidone libero erano simili a quelle dei soggetti sani. Paliperidone non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza epatica.

Insufficienza renale

TREVICTA non è stato studiato in maniera sistematica in pazienti con insufficienza renale. La disposizione di una singola dose orale di 3 mg di paliperidone compresse a rilascio prolungato è stata studiata in soggetti con vari gradi di funzionalità renale. L'eliminazione di paliperidone è diminuita al diminuire della clearance della creatinina stimata. La clearance totale di paliperidone era ridotta in media del 32% nei soggetti con funzionalità renale lievemente compromessa (CrCl = da 50 a < 80 mL/min), del 64% in quelli con compromissione moderata (CrCl = da 30 a < 50 mL/min), e del 71% nei casi di compromissione grave (CrCl = da 10 a < 30 mL/min), corrispondenti a un incremento medio nell'esposizione (AUC_{inf}) rispettivamente di 1,5, 2,6 e 4,8 volte rispetto ai soggetti sani.

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato evidenza di differenze farmacocinetiche dovute all'età.

Indice di massa corporea (BMI)/peso

In soggetti sovrappeso e obesi si osservano C_{max} inferiori. Allo stato stazionario apparente con TREVICTA le concentrazioni di valle erano simili in soggetti normali, sovrappeso e obesi.

Etnia

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato evidenza di differenze farmacocinetiche dovute all'etnia.

Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato evidenza di differenze farmacocinetiche dovute al sesso.

Fumo

In base agli studi *in vitro* condotti utilizzando enzimi di fegato umano, paliperidone non costituisce un substrato per il CYP1A2; pertanto il fumo non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di paliperidone. L'effetto del fumo sulla farmacocinetica di paliperidone non è stato studiato con TREVICTA. Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato ha dimostrato un'esposizione a paliperidone leggermente inferiore nei fumatori rispetto ai non-fumatori. Tuttavia, è improbabile che la differenza possa essere clinicamente rilevante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare (formulazione mensile) e paliperidone somministrato per via orale nel ratto e nel cane hanno mostrato principalmente effetti farmacologici, come sedazione, ed effetti mediati dalla prolattina su ghiandole mammarie e genitali. Negli animali trattati con paliperidone palmitato è stata notata una reazione infiammatoria a livello del sito di iniezione intramuscolare. Occasionalmente si è verificata la formazione di un ascesso.

Negli studi sulla riproduzione dei ratti con risperidone orale, che è largamente convertito a paliperidone nel ratto e nell'uomo, sono stati notati eventi avversi sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Non è stata osservata alcuna embriotossicità o malformazioni a seguito della somministrazione intramuscolare di paliperidone palmitato a ratte gravide fino alla dose più elevata (160 mg/kg/die) corrispondente a 2,2 volte il livello di esposizione nell'uomo alla massima dose raccomandata di 525 mg. Altri antagonisti della dopamina, se somministrati ad animali gravidi, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole.

Paliperidone palmitato e paliperidone non sono stati genotossici. Negli studi sulla carcinogenicità orale di risperidone condotti su ratti e topi, sono stati rilevati aumenti di adenomi ipofisari (topo), adenomi del pancreas endocrino (ratto), e adenomi mammari (entrambe le specie). Il potenziale carcinogenico di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare è stato valutato nei ratti. Alle dosi di 10, 30 e 60 mg/kg/mese si è verificato un aumento statisticamente significativo di adenocarcinomi mammari nelle femmine. I maschi hanno mostrato un aumento statisticamente significativo di adenomi e carcinomi della ghiandola mammaria alle dosi di 30 e 60 mg/kg/mese che rappresentano 0,6 e 1,2 volte il livello di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo di 525 mg. Questi tumori possono essere correlati al prolungato antagonismo sui recettori D2 della dopamina e all'iperprolattinemia. La rilevanza di questi riscontri tumorali nei roditori in termini di rischio per l'uomo è sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20
Poli(etil)en glicole 4 000
Acido citrico monoidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

175 mg

Sospensione da 0,88 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 22G 1 pollice (0,72 mm x 25,4 mm).

263 mg

Sospensione da 1,32 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23G 1 pollice (0,72 mm x 25,4 mm).

350 mg

Sospensione da 1,75 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23G 1 pollice (0,72 mm x 25,4 mm).

525 mg

Sospensione da 2,63 mL in siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 23G 1 pollice (0,72 mm x 25,4 mm).

Confezioni:

La confezione contiene 1 siringa pre-riempita e 2 aghi

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di TREVICTA sono fornite nel foglio illustrativo (vedere le informazioni destinate esclusivamente ai medici o sanitari).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Dicembre 2014
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREVICTA 175 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
paliperidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 175 mg di paliperidone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 20, polietilen glicole 4 000, acido citrico monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa pre-riempita da 0,88 mL

2 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intramuscolare



Somministrare ogni 3 mesi



Agitare vigorosamente la siringa per almeno 15 secondi

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/971/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

trevicta 175 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TREVICTA 175 mg iniettabile
paliperidone
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE



Agitare vigorosamente

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

175 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREVICTA 263 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
paliperidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 263 mg di paliperidone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 20, polietilen glicole 4 000, acido citrico monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato
1 siringa pre-riempita da 1,32 mL
2 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare



Somministrare ogni 3 mesi



Agitare vigorosamente la siringa per almeno 15 secondi

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/971/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

trevicta 263 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TREVICTA 263 mg iniettabile
paliperidone
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE



Agitare vigorosamente

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

263 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREVICTA 350 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
paliperidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 350 mg di paliperidone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 20, polietilen glicole 4 000, acido citrico monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato
1 siringa pre-riempita da 1,75 mL
2 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare



Somministrare ogni 3 mesi



Agitare vigorosamente la siringa per almeno 15 secondi

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/971/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

trevicta 350 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TREVICTA 350 mg iniettabile
paliperidone
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE



Agitare vigorosamente

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

350 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREVICTA 525 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
paliperidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa pre-riempita contiene paliperidone palmitato equivalente a 525 mg di paliperidone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 20, polietilen glicole 4 000, acido citrico monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato
1 siringa pre-riempita da 2,63 mL
2 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare



Somministrare ogni 3 mesi



Agitare vigorosamente la siringa per almeno 15 secondi

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/971/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

trevicta 525 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TREVICTA 525 mg iniettabili
paliperidone
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE



Agitare vigorosamente

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

525 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

TREVICTA 175 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
TREVICTA 263 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
TREVICTA 350 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
TREVICTA 525 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

paliperidone

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TREVICTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare TREVICTA
3. Come usare TREVICTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TREVICTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TREVICTA e a cosa serve

TREVICTA contiene il principio attivo paliperidone, che appartiene alla classe di medicinali antipsicotici ed è utilizzato come trattamento di mantenimento per i sintomi della schizofrenia in pazienti adulti.

Se ha risposto bene al trattamento con l'iniezione di paliperidone palmitato somministrata una volta al mese, il medico può iniziare il trattamento con TREVICTA.

La schizofrenia è una malattia con sintomi "positivi" e "negativi". Per positivi si intende un eccesso di sintomi che normalmente non sono presenti. Ad esempio, una persona con schizofrenia può sentire voci o vedere cose che in realtà non esistono (dette allucinazioni), credere a cose che non sono vere (dette deliri) oppure essere sospettosa in modo inusuale nei confronti di altri. Per sintomi negativi si intende una mancanza di comportamenti o sensazioni che normalmente sono presenti. Ad esempio, una persona con schizofrenia potrebbe avere la tendenza all'isolamento e potrebbe non reagire emotivamente oppure potrebbe avere difficoltà a parlare in maniera chiara e logica. Le persone con questa malattia potrebbero inoltre sentirsi depresse, ansiose, in colpa o tese.

TREVICTA può aiutare ad alleviare i sintomi della sua malattia e ad evitare che si ripresentino

2. Cosa deve sapere prima di usare TREVICTA

Non usi TREVICTA

- se è allergico a paliperidone o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a un altro medicinale antipsicotico, compreso risperidone.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare TREVICTA.

Questo medicinale non è stato studiato nei pazienti anziani con demenza. Tuttavia, i pazienti anziani con demenza, trattati con altri medicinali di tipo simile, possono avere un aumentato rischio di ictus cerebrale o di morte (vedere paragrafo 4).

Tutti i medicinali presentano effetti indesiderati e alcuni degli effetti indesiderati di questo medicinale possono far peggiorare i sintomi di altre condizioni mediche. Per tale motivo, è importante che lei discuta con il medico qualsiasi delle seguenti condizioni, che possono potenzialmente peggiorare durante il trattamento con questo medicinale:

- se è affetto dal morbo di Parkinson
- se le è mai stata diagnosticata una malattia i cui sintomi includono temperatura elevata e rigidità muscolare (nota anche come Sindrome Neurolettica Maligna)
- se ha mai avuto movimenti anomali incontrollabili della faccia, della lingua o di altre parti del corpo (Discinesia Tardiva)
- se è a conoscenza di avere avuto in passato bassi livelli di globuli bianchi nel sangue (che possano essere o non essere stati causati da altri medicinali)
- se è diabetico o predisposto al diabete
- se le è stato diagnosticato un cancro alla mammella o un tumore della ghiandola pituitaria nel cervello
- se ha una patologia cardiaca o assume una cura per una patologia cardiaca che tende ad abbassare la sua pressione sanguigna
- se ha la pressione bassa quando si alza in piedi o passa dalla posizione sdraiata a quella seduta improvvisamente
- se soffre di epilessia
- se ha problemi renali
- se ha problemi al fegato
- se ha un'erezione prolungata e/o dolorosa
- se ha difficoltà nel controllare la temperatura corporea interna o condizioni di calore eccessivo
- se ha un valore elevato in modo anomalo del livello dell'ormone prolattina nel sangue o se ha un possibile tumore prolattina-dipendente
- se lei o qualcun altro in famiglia ha una storia di formazione di coaguli di sangue (trombi), poiché gli antipsicotici sono stati associati alla formazione di coaguli di sangue.

Se ha una qualsiasi di queste condizioni, si rivolga al medico in modo che possa valutare se è necessario aggiustare la dose o seguirla attentamente per un certo periodo.

Poiché nei pazienti che assumevano questo medicinale è stato osservato molto raramente un numero pericolosamente basso di un certo tipo di globuli bianchi necessari per ostacolare le infezioni nel sangue, il medico potrebbe controllare la conta dei globuli bianchi.

Anche se in precedenza ha tollerato paliperidone orale o risperidone orale, raramente si verificano reazioni allergiche dopo aver ricevuto iniezioni di TREVICTA. Si rivolga immediatamente al medico se le si manifestano un rash, gonfiore della gola, prurito o problemi respiratori poiché questi possono essere i segni di una grave reazione allergica.

Questo medicinale può provocare un aumento del peso corporeo. Un significativo aumento del peso può influenzare negativamente la salute. Il medico deve pesarla regolarmente.

Poiché in pazienti che assumono questo medicinale sono stati osservati diabete mellito o un peggioramento del diabete mellito preesistente, il medico deve verificare la presenza di livelli elevati di zucchero nel sangue. Nei pazienti affetti da diabete mellito preesistente il livello glucosio nel sangue deve essere monitorato regolarmente.

Dal momento che questo medicinale potrebbe ridurre lo stimolo del vomito, esiste la possibilità che possa mascherare la normale risposta del corpo all'ingestione di sostanze tossiche o altre condizioni mediche.

Durante un'operazione all'occhio per opacità del cristallino (cataratta), la pupilla (il cerchio nero al centro del suo occhio) può non aumentare di dimensione come necessario. Inoltre, l'iride (la parte colorata dell'occhio) può diventare flaccida durante l'intervento chirurgico e ciò può causare un danno all'occhio. Se sta pianificando di sottoporsi ad un intervento all'occhio, si assicuri di informare l'oculista che sta assumendo questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Non usare questo medicinale in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non si sa se è sicuro ed efficace in questi pazienti.

Altri medicinali e TREVICTA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Assumere questo medicinale con carbamazepina (antiepilettico e stabilizzatore dell'umore) può rendere necessario l'aggiustamento della dose di questo medicinale.

Poiché questo medicinale agisce prevalentemente sul cervello, l'uso di altri medicinali che agiscono sul cervello può provocare un'amplificazione di effetti indesiderati come sonnolenza o altri effetti sul cervello, come fanno altri farmaci psichiatrici, oppiacei, antistaminici e farmaci per i disturbi del sonno.

Poiché questo medicinale può abbassare la pressione sanguigna, faccia attenzione quando questo medicinale è usato con altri medicinali che riducono la pressione del sangue.

Questo medicinale può ridurre l'effetto dei medicinali utilizzati per il morbo di Parkinson e la sindrome delle gambe senza riposo (ad es. levodopa).

Questo medicinale può provocare un'anomalia dell'elettrocardiogramma (ECG), caratterizzata da un periodo più lungo per la progressione di un impulso elettrico attraverso una determinata parte del cuore nota come "prolungamento dell'intervallo QT". Altri medicinali che presentano questo effetto comprendono alcuni medicinali utilizzati per trattare il ritmo cardiaco o per trattare le infezioni, e altri antipsicotici.

Se ha una storia di convulsioni, questo medicinale può aumentare la possibilità di manifestarle. Altri medicinali che presentano questo effetto comprendono alcuni medicinali utilizzati per trattare la depressione o le infezioni, e altri antipsicotici.

TREVICTA deve essere usato con cautela con medicinali che aumentano l'attività del sistema nervoso centrale (psicostimolanti come il metilfenidato).

TREVICTA con alcol

L'alcol deve essere evitato.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando al seno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Non deve usare questo medicinale durante la gravidanza a meno che non ne abbia già discusso con il medico. I seguenti sintomi si possono verificare nei neonati di madri che hanno usato paliperidone nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori, e difficoltà di alimentazione. Se il bambino sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi si rivolga al medico.

Questo medicinale può passare dalla madre al neonato attraverso il latte e può nuocere al bambino. Pertanto non deve allattare al seno quando usa questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con questo medicinale possono manifestarsi capogiri, stanchezza estrema e problemi di vista (vedere paragrafo 4). Bisogna tener conto di questo nei casi in cui è richiesta completa vigilanza, ad es. durante la guida di un'auto o l'utilizzo di macchinari.

TREVICTA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare TREVICTA

Questo medicinale viene somministrato dal medico o da un altro operatore sanitario. Il medico le comunicherà quando dovrà fare la prossima iniezione. È importante non saltare la dose programmata. Se non le è possibile presenziare all'appuntamento con il medico, lo contatti subito per prendere un nuovo appuntamento il prima possibile.

Riceverà un'iniezione di TREVICTA nella parte superiore del braccio o nel gluteo una volta ogni 3 mesi.

A seconda dei sintomi, il medico può aumentare o diminuire la quantità di medicinale che lei riceve al momento della prossima iniezione programmata.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi renali lievi il medico stabilirà la dose appropriata di TREVICTA sulla base della dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile che stava ricevendo. Se ha problemi renali moderati o gravi questo medicinale non deve essere usato.

Anziani

Il medico stabilirà la dose appropriata per lei di questo medicinale se la sua funzionalità renale è ridotta.

Se prende più TREVICTA di quanto deve

Questo medicinale le verrà somministrato sotto supervisione medica; è pertanto improbabile che gliene venga somministrato in eccesso.

I pazienti che hanno ricevuto una dose eccessiva di paliperidone possono manifestare i seguenti sintomi: sonnolenza o sedazione, accelerazione dei battiti cardiaci, riduzione della pressione sanguigna, anomalie dell'elettrocardiogramma (tracciato dell'attività elettrica del cuore), oppure movimenti lenti o anormali di faccia, corpo, braccia o gambe.

Se smette di usare TREVICTA

Se lei smette di ricevere le sue iniezioni, i sintomi della schizofrenia potrebbero peggiorare. Non deve smettere di usare questo medicinale a meno che non sia stabilito così dal medico.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'assunzione di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se:

- sente di avere dei coaguli di sangue nelle vene, in particolare nelle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e arrossamento nelle gambe), che possono spostarsi lungo i vasi sanguigni fino

ai polmoni, causando dolore toracico e difficoltà respiratorie. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, consulti immediatamente il medico

- è affetto da demenza e nota un cambiamento improvviso nel suo stato mentale o un'improvvisa debolezza o intorpidimento alla faccia, alle braccia o alle gambe, specialmente da un lato, o se il suo linguaggio è incomprensibile, anche se per un breve periodo. Possono essere i segni di un ictus cerebrale
- ha febbre, rigidità muscolare, sudorazione o ridotto livello di coscienza (un disturbo chiamato "Sindrome Neurolettica Maligna"). Può essere necessario un trattamento medico immediato.
- è un uomo e ha un'erezione prolungata o dolorosa. Questa condizione è chiamata priapismo. Può essere necessario un trattamento medico immediato
- ha movimenti ritmici involontari della lingua, della bocca e del viso. Può essere necessario sospendere paliperidone
- manifesta una grave reazione allergica caratterizzata da febbre, gonfiore della bocca, del viso, delle labbra o della lingua, respiro corto, prurito, rash cutaneo e talvolta crollo della pressione sanguigna (corrispondente ad una 'reazione anafilattica'). Anche se in precedenza ha tollerato risperidone orale o paliperidone orale, raramente si verificano reazioni allergiche dopo aver ricevuto iniezioni di paliperidone
- sta pianificando di sottoporsi ad un intervento all'occhio, si assicuri di informare l'oculista che sta assumendo questo medicinale. Durante un'operazione all'occhio per opacità del cristallino (cataratta), l'iride (la parte colorata dell'occhio) può diventare flaccida durante l'intervento chirurgico (questo è chiamato "sindrome dell'iride a bandiera") e può causare un danno all'occhio
- è consapevole di avere un numero pericolosamente basso di un certo tipo di globuli bianchi nel sangue necessari a contrastare le infezioni

Possono verificarsi gli effetti indesiderati descritti di seguito.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- sintomi del raffreddore comune, infezione del tratto urinario, sentirsi come se si avesse l'influenza
- TREVICTA può aumentare i livelli di un ormone chiamato "prolattina" riscontrati ad un esame del sangue (che può causare o non causare sintomi). Quando si verificano i sintomi dovuti ad un alto livello di prolattina, questi possono includere: (negli uomini) gonfiore mammario, difficoltà nel raggiungere o mantenere l'erezione o altre disfunzioni sessuali; (nelle donne) fastidio mammario, perdita di latte dal seno, assenza del ciclo mestruale o altri problemi con il ciclo
- elevato livello di zucchero nel sangue, aumento di peso, perdita di peso, diminuzione dell'appetito
- irritabilità, depressione, ansia
- sentirsi irrequieto
- parkinsonismo: questa condizione può includere movimenti lenti o alterati, sensazione di rigidità o tensione muscolare (rendendo i movimenti a scatti) e a volte anche una sensazione di "congelamento" del movimento che si blocca e poi si riavvia. Altri segni di Parkinsonismo includono un camminare lento trascinandosi i piedi, un tremore a riposo, aumento della salivazione e/o perdita di saliva, e una perdita di espressione a livello del viso
- irrequietezza, sensazione di sonnolenza o perdita della vigilanza
- distonia: questa è una condizione che comporta una lenta o prolungata contrazione muscolare involontaria. Sebbene possa coinvolgere qualsiasi parte del corpo (risultando in una postura anomala), spesso la distonia interessa i muscoli della faccia, comprendendo movimenti anormali degli occhi, della bocca, della lingua o della mandibola
- giramenti di testa
- discinesia: questa è una condizione che comporta movimenti muscolari involontari e può includere movimenti ripetitivi, spastici, contorsioni o contrazioni
- tremore

- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna alta
- tosse, naso chiuso
- dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, indigestione, mal di denti
- aumento delle transaminasi epatiche nel sangue
- dolori alle ossa o ai muscoli o alle articolazioni, mal di schiena
- perdita di cicli mestruali
- febbre, debolezza, affaticamento (stanchezza)
- una reazione al sito di iniezione, comprendente prurito, dolore o gonfiore.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- polmonite, infezione del torace (bronchite), infezione delle vie respiratorie, sinusite, infezione della vescica, infezione dell'orecchio, tonsillite, infezione fungina delle unghie, infezione della pelle, ascesso sottocutaneo
- diminuzione nella conta dei globuli bianchi, diminuzione di un certo tipo di globuli bianchi che servono a proteggere l'organismo dalle infezioni, anemia
- reazione allergica
- diabete o peggioramento del diabete, aumento di insulina nel sangue (un ormone che controlla i livelli di zucchero nel sangue)
- aumento dell'appetito
- perdita dell'appetito con conseguente malnutrizione e basso peso corporeo,
- valori elevati dei trigliceridi (grassi), aumento del colesterolo nel sangue
- disturbi del sonno, umore esaltato (mania), riduzione dello stimolo sessuale, nervosismo, incubi
- discinesia tardiva (contrazioni o movimenti a scatto che non può controllare al viso, alla lingua o in altre parti del corpo). Contatti immediatamente il medico se ha esperienza di movimenti ritmici involontari della lingua, della bocca e del viso. Può essere necessaria la sospensione di questo medicinale
- svenimento, bisogno incessante di muovere parti del corpo, giramenti di testa quando ci si alza in piedi, disturbi dell'attenzione, problemi nel parlare, perdita o anomalo senso del gusto, ridotta sensibilità della pelle al dolore e al tatto, sensazione di formicolio, pizzicore o intorpidimento della pelle
- visione offuscata, infezione dell'occhio o congiuntivite, occhio secco
- sensazione di giramento (vertigini), tintinnio nelle orecchie, dolore all'orecchio
- interruzione della conduzione tra le parti superiori ed inferiori del cuore, anormale conduzione elettrica del cuore, prolungamento dell'intervallo QT del cuore, battito cardiaco rapido quando ci si alza, battito cardiaco rallentato, anormale tracciato elettrico del cuore (elettrocardiogramma o ECG), una sensazione di battito accelerato o pulsazioni nel petto (palpitazioni)
- bassa pressione sanguigna, diminuzione della pressione sanguigna quando ci si alza (di conseguenza alcune persone che assumono questo medicinale possono sentirsi svenire, girare la testa o possono svenire quando si alzano o si siedono di scatto)
- respiro corto, mal di gola, sangue dal naso
- fastidio addominale, infezione allo stomaco o all'intestino, difficoltà nella deglutizione, bocca secca, eccessiva emissione di gas o aria
- aumento della GGT nel sangue (un enzima epatico chiamato gamma-glutamyl-transferasi), aumento degli enzimi epatici nel sangue
- orticaria, prurito, eruzione cutanea, perdita di capelli, eczema, pelle secca, pelle arrossata, acne
- aumento di CPK (creatina fosfochinasi) nel sangue, un enzima che a volte viene rilasciato quando c'è un danno muscolare, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare, incontinenza (mancanza di controllo) delle urine, minzione frequente, dolore durante la minzione
- disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, perdita di cicli mestruali o altri problemi con il ciclo (donne), sviluppo delle mammelle negli uomini, disfunzione sessuale, dolore alle mammelle, perdita di latte dal seno

- gonfiore alla faccia, alla bocca, agli occhi o alle labbra, gonfiore del corpo, delle braccia o delle gambe
- aumento della temperatura corporea
- un cambiamento nel modo di camminare
- dolore toracico, fastidio al torace, sensazione di malessere
- indurimento della pelle
- caduta

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000

- infezione all'occhio
- infiammazione della pelle causata da acari, desquamazione e prurito del cuoio capelluto o della pelle, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi) nel suo sangue
- diminuzione delle piastrine (cellule del sangue che aiutano a fermare il sanguinamento)
- secrezione inappropriata di un ormone che controlla il volume delle urine
- zucchero nelle urine
- complicazioni di diabete incontrollato che portano a pericolo di vita
- basso zucchero nel sangue
- eccessiva assunzione di acqua
- assenza di movimenti o risposte quando si è svegli (catatonìa)
- confusione
- tremore alla testa
- sonnambulismo
- mancanza di emozioni
- incapacità di raggiungere l'orgasmo
- sindrome neurolettica maligna (confusione, riduzione o perdita di coscienza, febbre alta e grave rigidità muscolare), problemi vascolari al cervello incluso perdita improvvisa dell'apporto di sangue al cervello (ictus o "mini" ictus), mancanza di risposta agli stimoli, perdita di coscienza, basso livello di coscienza, convulsioni (attacchi convulsivi), disturbi dell'equilibrio
- coordinazione anormale
- glaucoma (aumento della pressione all'interno del bulbo oculare)
- problemi di movimento degli occhi, rotazione degli occhi, ipersensibilità degli occhi alla luce, aumento della lacrimazione, arrossamento degli occhi
- fibrillazione atriale (un ritmo del cuore anormale), battito irregolare
- coaguli di sangue nelle vene, in particolare delle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e arrossamento nelle gambe). Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, consulti immediatamente il medico
- coaguli di sangue nei polmoni che possono provocare dolore al petto e difficoltà nella respirazione. Se nota uno di questi sintomi si rivolga immediatamente al medico
- vampate
- respirazione disturbata durante il sonno (apnea del sonno)
- congestione dei polmoni, congestione delle vie respiratorie, sibili
- crepitio polmonare
- infiammazione del pancreas, gonfiore alla lingua, incontinenza fecale, feci molto dure
- blocco dell'intestino,
- labbra screpolate
- eruzione cutanea correlata al farmaco, ispessimento della pelle, forfora
- gonfiore articolare
- incapacità a urinare
- fastidio mammario, ingrossamento delle ghiandole mammarie, ingrossamento delle mammelle
- perdite vaginali
- priapismo (una prolungata erezione del pene che può richiedere un trattamento chirurgico)
- temperatura corporea molto bassa, brividi, sensazione di sete
- sintomi da sospensione del farmaco

- accumulo di pus causato da infezione al sito di iniezione, infezione cutanea profonda, cisti al sito di iniezione, livido al sito di iniezione

Non noti: la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili

- pericolosa diminuzione di un certo tipo di globuli bianchi del sangue che serve a proteggere l'organismo dalle infezioni
- grave reazione allergica caratterizzata da febbre, gonfiore della bocca, della faccia, delle labbra o della lingua, mancanza di respiro, prurito, eruzione cutanea e talvolta calo della pressione sanguigna
- assunzione di acqua in maniera pericolosamente eccessiva
- disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
- coma causato da diabete incontrollato
- respiro veloce e superficiale, polmonite causata da inalazione di cibo, disturbi alla voce
- diminuzione di ossigeno in parti del suo corpo (a causa della riduzione del flusso sanguigno)
- mancanza di movimento muscolare intestinale che provoca il blocco
- ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- eruzione cutanea grave o pericolosa per la vita con vesciche e desquamazione della pelle che può iniziare dentro e intorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali e diffondersi ad altre aree del corpo (sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica)
- grave reazione allergica con gonfiore che può interessare la gola causando difficoltà respiratoria
- cambiamento di colore della pelle
- postura anormale
- i neonati di madri che hanno assunto TREVICTA durante la gravidanza possono manifestare effetti indesiderati del farmaco e/o sintomi di astinenza, come irritabilità, contrazioni muscolari lente o prolungate, tremore, sonnolenza, problemi di respirazione o di alimentazione
- diminuzione della temperatura corporea
- morte di cellule cutanee al sito di iniezione, ulcera al sito di iniezione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.*** Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TREVICTA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TREVICTA

Il principio attivo è paliperidone.

Ogni siringa pre-riempita di TREVICTA 175 mg contiene 273 mg di paliperidone palmitato in 0,88 mL.

Ogni siringa pre-riempita di TREVICTA 263 mg contiene 410 mg di paliperidone palmitato in 1,32 mL.

Ogni siringa pre-riempita di TREVICTA 350 mg contiene 546 mg di paliperidone palmitato in 1,75 mL.

Ogni siringa pre-riempita di TREVICTA 525 mg contiene 819 mg di paliperidone palmitato in 2,63 mL.

Gli altri ingredienti sono:

Polisorbato 20

Polietilen glicole 4 000

Acido citrico monoidrato

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di TREVICTA e contenuto della confezione

TREVICTA è una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di colore bianco-biancastro contenuta in una siringa pre-riempita, che il medico o l'infermiere agiteranno vigorosamente per sospendere bene il medicinale prima di iniettarlo.

Ogni confezione contiene 1 siringa pre-riempita e 2 aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137-955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel.: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari e devono essere lette dai medici o dagli operatori sanitari insieme alle informazioni di prescrizione complete (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)



Somministrare ogni 3 mesi



Agitare la siringa vigorosamente per almeno 15 secondi

Solo per iniezione intramuscolare. Non somministrare per altra via.

Importante

Leggere completamente le istruzioni prima dell'uso. TREVICTA richiede di prestare molta attenzione a tutti i punti di queste Istruzioni per l'Uso per assicurare il buon esito della somministrazione.

TREVICTA deve essere somministrato da un operatore sanitario come iniezione singola. **NON** frazionare la dose in iniezioni multiple.

TREVICTA è destinato al solo uso intramuscolare. Iniettare lentamente e profondamente nel muscolo avendo cura di evitare di iniettare in un vaso sanguigno.

Posologia

TREVICTA deve essere somministrato **una volta ogni 3 mesi**.

Preparazione

Staccare l'etichetta dalla siringa e apporla sulla cartella clinica (record) del paziente.

TREVICTA richiede **uno scuotimento più lungo e più vigoroso** di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile. Agitare la siringa vigorosamente, con la punta rivolta verso l'alto, per almeno **15 secondi nei 5 minuti precedenti la somministrazione** (vedere Punto 2).

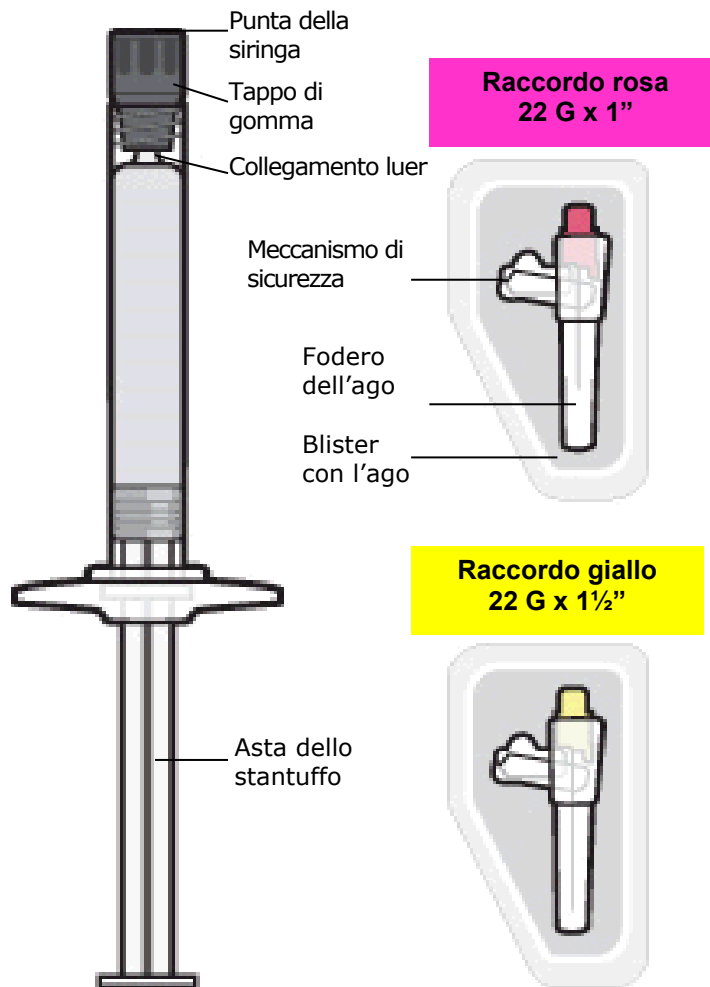
Scelta dell'ago di sicurezza a parete sottile

Gli aghi di sicurezza a parete sottile sono progettati per essere usati con TREVICTA. È importante utilizzare soltanto gli **aghi forniti nella confezione di TREVICTA**.

Contenuto della confezione

Siringa pre-riempita

Aghi
di sicurezza



1

Scelta dell'ago

La scelta dell'ago è determinata dalla sede dell'iniezione e dal peso del paziente.

Iniezione nel **deltoide**



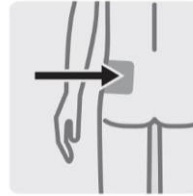
Se il paziente pesa
meno di 90 kg
raccordo rosa

22G × 1"

90 kg o più
raccordo giallo

22G × 1½"

Iniezione nel **gluteo**

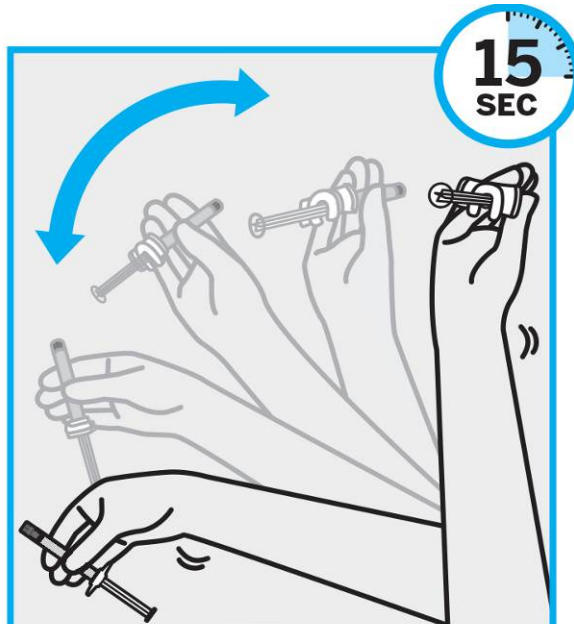


a prescindere dal peso del paziente
raccordo giallo

22G × 1½"



Gettare immediatamente l'ago non utilizzato in un contenitore appropriato. Non conservarlo per uso futuro.



AGITARE VIGOROSAMENTE per almeno 15 secondi
Con la punta della siringa rivolta verso l'alto, AGITARE VIGOROSAMENTE "a polso sciolto" per almeno 15 secondi per garantire una sospensione omogenea.
NOTA: Questo medicinale richiede uno scuotimento più lungo e più vigoroso rispetto a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile.



Procedere al punto successivo immediatamente dopo lo scuotimento. **Se passano più di 5 minuti prima che l'iniezione sia praticata, agitare ancora vigorosamente, con la punta della siringa rivolta verso l'alto, per almeno 15 secondi per sospendere di nuovo il farmaco.**

Controllare la sospensione

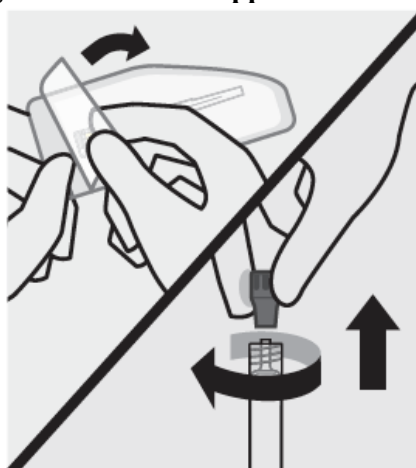


Dopo aver agitato la siringa per almeno 15 secondi, controllare l'aspetto della sospensione nella finestrella di ispezione.

La sospensione deve apparire uniforme e di colore bianco latte.

Inoltre è normale vedere piccole bolle d'aria.

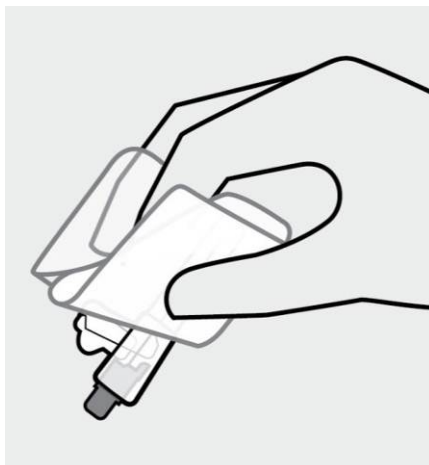
Aprire il blister contenente l'ago e rimuovere il tappo



Prima, aprire il blister con l'ago staccando la copertura solo a metà e appoggiarlo su una superficie piana.

Poi, tenendo la siringa in posizione verticale, rimuovere il tappo di gomma con un movimento di rotazione.

Afferrare il blister con l'ago



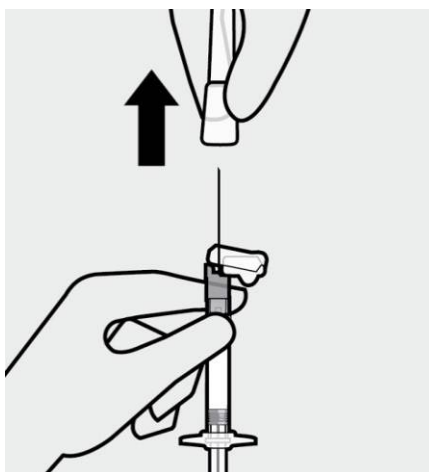
Ripiegare la copertura dell'ago e il blister di plastica. Poi afferrare saldamente il fodero dell'ago attraverso l'involucro aperto, come mostrato in figura.

Attaccare l'ago



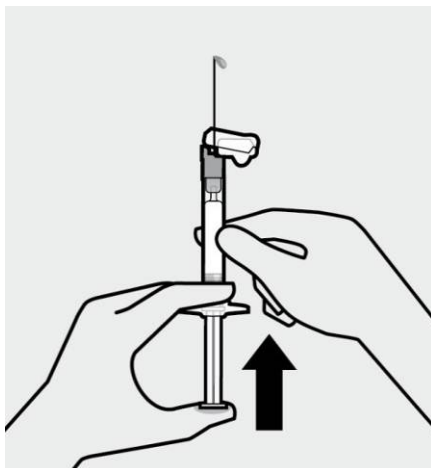
Tenere la siringa rivolta verso l'alto. Collegare l'ago di sicurezza alla siringa utilizzando un leggero movimento di rotazione per evitare rotture o danneggiamenti sull'innesto dell'ago. Controllare sempre che non ci siano segni di danneggiamento o perdita prima della somministrazione.

Rimuovere il fodero dell'ago



Tirare via il fodero dall'ago con un movimento rettilineo.
Non ruotare il fodero, poiché l'ago potrebbe allentarsi dalla siringa.

Rimuovere le bolle d'aria



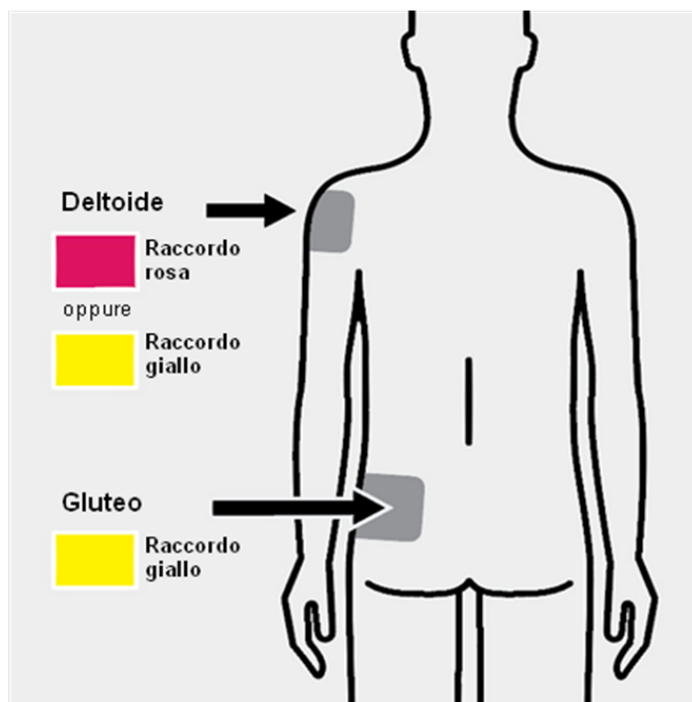
Tenere la siringa in posizione verticale e picchiettare leggermente per far andare verso l'alto le bolle d'aria.

Spingere lo stantuffo in avanti lentamente e con cautela per eliminare l'aria.

3

Iniezione

Iniettare la dose



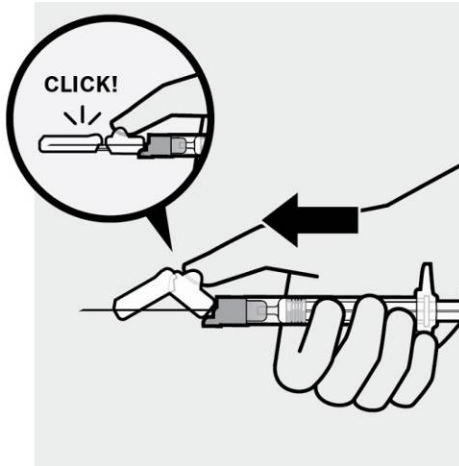
Iniettare lentamente l'intero contenuto della siringa per via intramuscolare, in profondità nel muscolo deltoide o gluteo selezionato.

Non somministrare per via endovenosa o sottocutanea.

4

Dopo l'iniezione

Mettere l'ago in sicurezza



Dopo che l'iniezione è completata, utilizzare il pollice o una superficie piatta per chiudere l'ago nel meccanismo di sicurezza. L'ago è al sicuro quando si sente un "clic".

Smaltire in modo appropriato



Smaltire la siringa e l'ago non utilizzato in un contenitore appropriato.



Gli aghi di sicurezza sono progettati specificamente per l'uso con TREVICTA. L'ago non utilizzato deve essere buttato e non conservato per un uso futuro.