

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

175 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

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

263 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

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

350 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

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

525 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

Bytte fra andre antipsykotika

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

Bytte fra TREVICTA til andre antipsykotika

Dersom TREVICTA seponeres må det tas hensyn til dets depotegenskaper.

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

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

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

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

Bytte fra TREVICTA til daglige orale paliperidon depottabletter

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

Doser av paliperidon depottabletter for pasienter som bytter fra TREVICTA*

Siste TREVICTA-dose (uke 0)	Ukenummer etter siste TREVICTA-dose		
	Uke 12 til og med uke 18	Uke 19 til og med uke 24	Fra og med uke 25
	Daglig dose av paliperidon depottabletter		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

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

Utelatt dose

Doseringsvindu

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

Utelatte doser

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

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

Administrasjon i deltoidmuskel

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

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

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

Administrasjon i glutealmuskel

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

Ufullstendig administrasjon

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk hos pasienter i akutt agitert eller alvorlig psykotisk tilstand

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

QT-tid

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

Malignt nevroleptikasyndrom

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

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

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

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

Leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose

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

Overfølsomhetsreaksjoner

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

Hyperglykemi og diabetes mellitus

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

Vektøkning

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

Bruk hos pasienter med prolaktinavhengige svulster

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

Ortostatisk hypotensjon

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

Krampeanfall

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre pasienter med demens

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

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

Total dødelighet

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

Cerebrovaskulære bivirkninger

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

Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legemer

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

Priapisme

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

Regulering av kroppstemperatur

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

Venøs tromboembolisme

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

Antiemetisk effekt

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

Administrasjon

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

Intraoperativt floppy irissyndrom

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

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

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

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

TREVICTAS potensiale til å påvirke andre legemidler

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

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

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

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

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

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

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

Andre legemidlers potensiale til å påvirke TREVICTA

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

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

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

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

Samtidig bruk av TREVICTA og risperidon eller oral paliperidon

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

Samtidig bruk av TREVICTA og psykostimulantia

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Bivirkningstabell

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

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

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

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

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

^b Se "Hyperprolaktinemi" nedenfor.

^c Se "Ekstrapyramidale symptomer" nedenfor.

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

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

Bivirkninger registrert med risperidonformuleringer

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anafylaktisk reaksjon

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

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

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

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

Vektøkning

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

Hyperprolaktinemi

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

Klasseeffekter

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

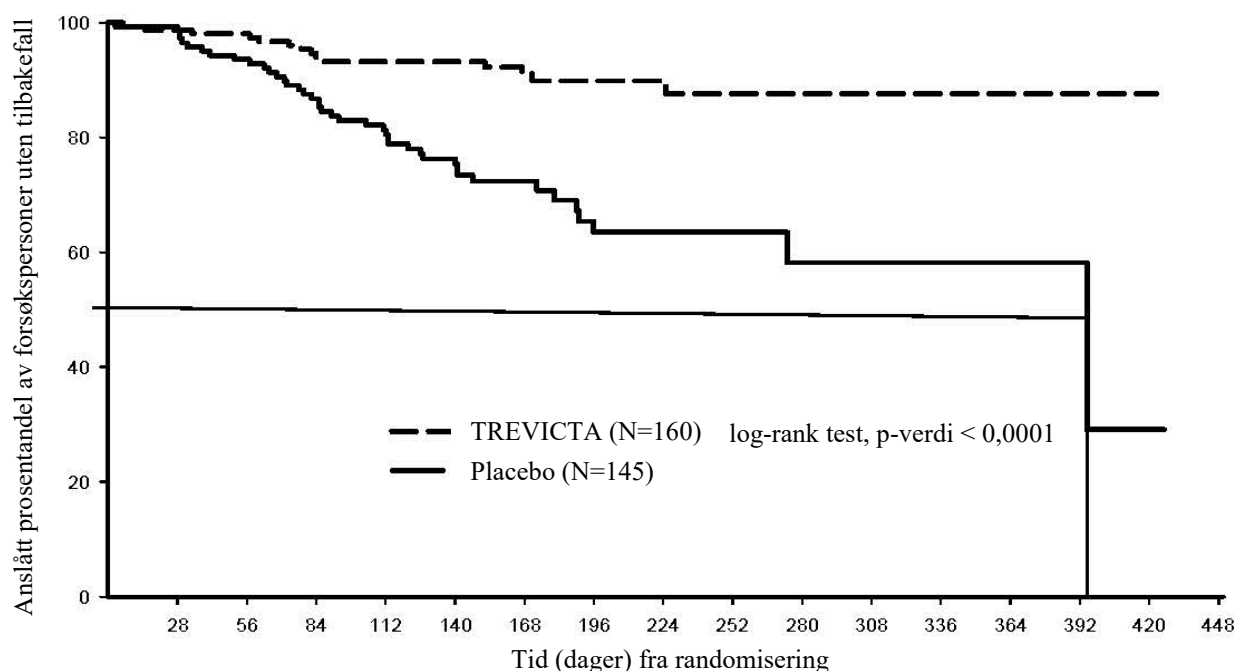
Klinisk effekt

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

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

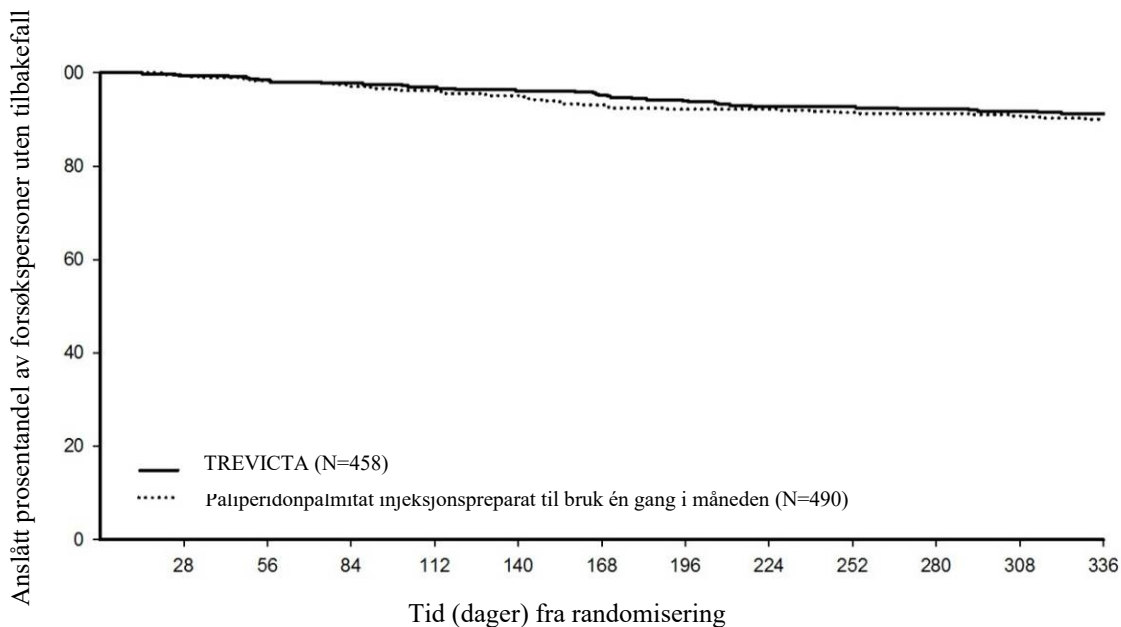
Basert på den endelige analysen (N = 305), hadde 42 forsøkspersoner (29,0 %) i placebo-gruppen og 14 forsøkspersoner (8,8 %) i TREVICTA-gruppen fått et tilfelle av tilbakefall under den dobbeltblinde fasen. Risikoforholdet var 3,81 (95 % CI: 2,08, 6,99) som indikerer 74 % reduksjon av tilbakefallsrisiko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

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



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

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



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

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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

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

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

Plasmaproteinbindingen av racemisk paliperidon er 74 %.

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Eldre

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller.

Kroppsmasseindeks (BMI)/kroppsvekt

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

Rase

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for raserelaterte farmakokinetiske forskjeller.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen holdepunkter for kjønnsrelaterte farmakokinetiske forskjeller.

Røykestatus

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

175 mg

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

263 mg

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

350 mg

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

525 mg

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

Pakningsstørrelser:

Pakningen inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 2 kanyler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

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

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TREVICTA 175 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
paliperidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat tilsvarende 175 mg paliperidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 20, polyetylen glykol 4 000, sitronsyremonohydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon
1 ferdigfylt sprøyte med 0,88 ml
2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk



Administreres hver 3. måned



Rist sprøyten kraftig i minst 15 sekunder

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/971/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

trevicta 175 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TREVICTA 175 mg injeksjonsvæske
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE



Ristes kraftig

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

175 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TREVICTA 263 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
paliperidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat tilsvarende 263 mg paliperidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 20, polyetylen glykol 4 000, sitronsyremonohydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon
1 ferdigfylt sprøyte med 1,32 ml
2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk



Administreres hver 3. måned



Rist sprøyten kraftig i minst 15 sekunder

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/971/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

trevicta 263 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TREVICTA 263 mg injeksjonsvæske
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE



Ristes kraftig

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

263 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TREVICTA 350 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
paliperidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat tilsvarende 350 mg paliperidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 20, polyetylen glykol 4 000, sitronsyremonohydrat,
natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon
1 ferdigfylt sprøyte med 1,75 ml
2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk



Administreres hver 3. måned



Rist sprøyten kraftig i minst 15 sekunder

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/971/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

trevicta 350 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TREVICTA 350 mg injeksjonsvæske
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE



Ristes kraftig

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

350 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TREVICTA 525 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
paliperidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder paliperidonpalmitat tilsvarende 525 mg paliperidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 20, polyetylen glykol 4 000, sitronsyremonohydrat,
natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon
1 ferdigfylt sprøyte med 2,63 ml
2 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk



Administreres hver 3. måned



Rist sprøyten kraftig i minst 15 sekunder

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/971/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

trevicta 525 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TREVICTA 525 mg injeksjonsvæske
paliperidon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE



Ristes kraftig

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

525 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TREVICTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TREVICTA
3. Hvordan du bruker TREVICTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TREVICTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TREVICTA er og hva det brukes mot

TREVICTA inneholder virkestoffet paliperidon som hører til gruppen antipsykotiske medisiner og brukes til vedlikeholdsbehandling av symptomene på schizofreni hos voksne pasienter.

Dersom du har hatt god effekt av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat gitt én gang i måneden, kan legen starte behandling med TREVICTA.

Schizofreni er en sykdom med "positive" og "negative" symptomer. Positive symptomer er forekomst av symptomer som normalt ikke er til stede. For eksempel kan en person med schizofreni høre stemmer eller se ting som ikke er der (kalt hallusinasjoner), tro på ting som ikke er virkelige (kalt vrangforestillinger) eller føle seg uvanlig mistenksom overfor andre. Negative symptomer er mangel på atferd eller følelser som normalt er til stede. En person med schizofreni kan for eksempel virke tilbaketrukket, følelsesmessig flat eller ha problemer med å snakke på en klar og logisk måte. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimerede, engstelige, fulle av skyld eller ansente.

TREVICTA kan bidra til å lette symptomene på sykdommen din og kan redusere risikoen for at symptomene kommer tilbake.

2. Hva du må vite før du bruker TREVICTA

Bruk ikke TREVICTA

- dersom du er allergisk overfor paliperidon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre antipsykotiske legemidler, inkludert virkestoffet risperidon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker TREVICTA.

Dette legemidlet har ikke blitt undersøkt hos eldre pasienter med demens. Eldre pasienter med demens som behandles med andre lignende typer legemidler, kan imidlertid ha økt risiko for slag eller dødsfall (se pkt. 4).

Alle legemidler har bivirkninger, og noen av bivirkningene til dette legemidlet kan forverre symptomene ved andre medisinske tilstander. Det er derfor viktig å diskutere med legen din de følgende tilstandene som potensielt kan forverres i løpet av behandlingen med dette legemidlet:

- hvis du har Parkinsons sykdom
- hvis du noen gang har blitt diagnostisert med en tilstand med symptomer med feber og muskelstivhet (også kjent som malignt antipsykotikasyndrom)
- hvis du noen gang har opplevd rykninger eller rytmiske bevegelser du ikke kan kontrollere i ansikt, tunge eller andre deler av kroppen (tardiv dyskinesi)
- hvis du vet at du tidligere har hatt lavt nivå av hvite blodceller (som eventuelt kan ha vært forårsaket av andre legemidler)
- hvis du har diabetes eller er disponert for diabetes
- hvis du har hatt brystkreft eller en svulst i hypofysen i hjernen
- hvis du har hjertesykdom eller får behandling mot hjertesykdom som gjør at du lett kan få lavt blodtrykk
- hvis du får lavt blodtrykk når du reiser eller setter deg raskt opp
- hvis du har hatt krampeanfallet
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har langvarig og/eller smertefull ereksjon
- hvis du har problemer med kontroll av kroppens kjernetemperatur eller overoppheting
- hvis du har unormalt høyt nivå av hormonet prolaktin i blodet eller hvis du har en mulig prolaktinavhengig svulst
- hvis du eller noen andre i familien din tidligere har hatt blodpropp, siden antipsykotika har vært forbundet med dannelse av blodpropp.

Snakk med legen hvis du har noen av disse tilstandene, som muligens vil justere dosen din eller følge deg opp over en tid.

Da farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet er sett i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som tar dette legemidlet, er det mulig at legen sjekker antallet av hvite blodceller.

I sjeldne tilfeller kan det oppstå allergiske reaksjoner etter injeksjon av TREVICTA selv om du tidligere har tålt paliperidon eller risperidon inntatt via munnen. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får utslett, hevelse i svelget, kløe eller pustevansker da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.

Dette legemidlet kan medføre vektøkning. Betydelig vektøkning kan ha en negativ effekt på helsen. Legen bør sjekke kroppsvekten din regelmessig.

Da diabetes mellitus eller forverring av diabetes mellitus er sett hos pasienter som tar dette legemidlet, bør legen undersøke deg for tegn på høyt blodsukker. Hos pasienter som allerede har diabetes mellitus skal blodsukkeret sjekkes regelmessig.

Siden dette legemidlet kan minske eventuell trang til å kaste opp, er det en mulighet for at det kan dekke over kroppens normale reaksjon på inntak av giftige stoffer eller andre medisinske tilstander.

Under en øyeoperasjon for uklar linse (katarakt/grå stær), kan det hende at pupillen (den svarte sirkelen midt i øyet) ikke øker i størrelse etter behov. I tillegg kan irisen (den fargede delen av øyet) bli slapp under operasjon og dette kan føre til øyeskade. Dersom du planlegger å ha en øyeoperasjon, må du sørge for å informere øyelegen om at du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke kjent om det er trygt og effektivt hos disse pasientene.

Andre legemidler og TREVICTA

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av dette legemidlet sammen med karbamazepin (et legemiddel mot epilepsi og humørstabiliserende middel) kan kreve at dosen av dette legemidlet endres.

Siden dette legemidlet primært virker i hjernen, kan bruk av andre legemidler som virker i hjernen forårsake forverring av bivirkninger som tretthet eller andre effekter på hjernen, som andre legemidler mot sinnslidelser, opioider, antihistaminer og sovemedisiner.

Siden dette legemidlet kan senke blodtrykket, bør det utvises forsiktighet når det brukes sammen med andre legemidler som senker blodtrykket.

Dette legemidlet kan redusere virkningen av legemidler mot Parkinsons sykdom og rastløse bein (f.eks. levodopa).

Dette legemidlet kan forårsake et avvik på elektrokardiogram (EKG) som viser at det tar lang tid for en elektrisk impuls å bevege seg gjennom en spesiell del av hjertet (kjent som "QT-forlengelse"). Andre legemidler som har denne effekten er noen legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser eller infeksjon, samt andre legemidler mot sinnslidelser.

Hvis du er disponert for å få kramper, kan dette legemidlet øke muligheten for at du får kramper. Andre legemidler som har denne virkningen er noen legemidler som brukes til å behandle depresjon eller infeksjon, samt andre legemidler mot sinnslidelser.

TREVICTA bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som øker aktiviteten i sentralnervesystemet (psykostimulantia, som metylfenidat).

Inntak av TREVICTA sammen med alkohol

Alkohol bør unngås.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke bruke dette legemidlet under graviditet, med mindre dette har blitt diskutert med legen din. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt paliperidon i siste trimester (de siste tre månedene av graviditeten): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, uro, pustevansker og spisevansker. Oppsøk legehjelp hvis barnet ditt får noen av disse symptomene.

Dette legemidlet kan overføres fra mor til barn gjennom brystmelken og kan skade barnet. Derfor bør du ikke amme når du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet, ekstrem tretthet og synsproblemer kan oppstå under behandling med dette legemidlet (se pkt. 4). Dette bør tas hensyn til i situasjoner der full oppmerksomhet kreves, f.eks. ved bilkjøring eller betjening av maskiner.

TREVICTA inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker TREVICTA

Dette legemidlet gis av lege eller annet helsepersonell. Legen forteller deg når du skal få neste injeksjon. Det er viktig at du ikke går glipp av den planlagte dosen. Hvis du ikke kan møte til legetimen, sørg for å ringe legen med en gang for å få en ny time så snart som mulig.

Du får en injeksjon av TREVICTA i overarms- eller setemuskelén én gang hver 3. måned.

Avhengig av symptomene dine kan legen øke eller redusere mengden legemiddel du får ved din neste planlagte injeksjon.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har lette nyreproblemer finner legen riktig dose av TREVICTA basert på dosen du har fått av paliperidonpalmitat injeksjonspreparat gitt én gang i måneden. Hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer bør dette legemidlet ikke brukes.

Eldre

Legen bestemmer din dose av dette legemidlet hvis nyrefunksjonen er redusert.

Dersom du får for mye av TREVICTA

Dette legemidlet vil bli gitt til deg under medisinsk tilsyn, og det er derfor lite sannsynlig at du får for mye.

Pasienter som har fått for mye av paliperidon kan få følgende symptomer: døsighet eller sløvhets, høy puls, lavt blodtrykk, unormalt elektrokardiogram (overvåking av hjertet) eller langsomme eller unormale bevegelser av ansikt, kropp, armer eller ben.

Dersom du avbryter behandling med TREVICTA

Dersom du slutter å få injeksjonene dine, kan symptomene på schizofreni forverres. Du skal ikke avbryte behandlingen med dette legemidlet, med mindre du blir bedt om dette av legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege omgående hvis du:

- får blodpropper i blodårene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena), som kan bevege seg gjennom blodårene til lungene hvor de kan forårsake brystsmerter og pustevansker. Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene.
- har demens og får en brå endring i sinnstilstanden eller plutselig svakhet eller nummenhet i ansikt, armer eller ben, spesielt på den ene siden, eller uklare tale, selv for en kort periode. Dette kan være tegn på et slag.
- får feber, muskelstivhet, svetting eller redusert bevissthetsnivå (en lidelse kalt malignt antipsykotikasyndrom). Umiddelbar medisinsk behandling kan være nødvendig.
- er mann og får langvarig eller smertefull ereksjon. Dette kalles priapisme. Umiddelbar medisinsk behandling kan være nødvendig.
- får ufrivillige, rytmiske bevegelser i tunge, munn eller ansikt. Det kan bli nødvendig å slutte med paliperidon.
- får en alvorlig allergisk reaksjon med feber, hevelse i munn, ansikt, lepper eller tunge, kortpustethet, kløe, hudutslett og noen ganger blodtrykksfall (som utgjør en "anafylaktisk reaksjon"). Selv om du har tålt risperidon eller paliperidon inntatt via munnen tidligere, kan det i sjeldne tilfeller oppstå allergiske reaksjoner etter at du har fått injeksjoner med paliperidon.

- planlegger å ha en øyeoperasjon, må du sørge for å informere øyelegen om at du tar dette legemidlet. Under en øyeoperasjon for uklar linse (katarakt/grå stær) kan det hende at irisen (den fargede delen av øyet) blir slapp (kjent som "atonisk irissyndrom"), og dette kan føre til øyeskade.
- vet at du har farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet.

Følgende bivirkninger kan oppstå:

Svært vanlige bivirkninger: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- vansker med å sovne eller sove.

Vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 10 personer

- forkjølelssymptomer, urinveisinfeksjon, følelse av å ha influensa
- TREVICTA kan øke nivået av et hormon som kalles "prolaktin" (som kan, men ikke nødvendigvis vil forårsake symptomer) og påvises ved en blodprøve. Dersom symptomer på høyt prolaktin forekommer, kan de inkludere (hos menn) brystopphovning, vanskeligheter med å få eller opprettholde ereksjon, eller andre seksuelle dysfunksjoner, (hos kvinner) ubehag i brystene, melkelekkasje fra brystene, uteblitt menstruasjon eller andre menstruasjonsproblemer.
- høyt blodsukker, vektøkning, vekttap, nedsatt appetitt
- irritabilitet, depresjon, angst
- rastløshet
- parkinsonisme: Denne tilstanden kan omfatte langsom eller hemmet bevegelse, følelse av stivhet eller stramhet i muskler (som gjør bevegelsene dine rykkete), og noen ganger også en følelse av at bevegelsene "fryser" og så startes igjen. Andre tegn på parkinsonisme er langsom subbende gange, skjelving i hvile, økt spytt dannelse og/eller sikling og tap av ansiktsuttrykk.
- rastløshet, tretthet eller mindre årvåkenhet
- dystoni: Dette er en tilstand som omfatter langsomme eller langvarige, ufrivillige muskelsammentrekninger. Selv om det kan omfatte en hvilken som helst del av kroppen (og medføre unormal kroppsholdning), omfatter dystoni ofte muskler i ansiktet, inkludert unormale bevegelser av øyne, munn, tunge eller kjeve.
- svimmelhet
- dyskinesi: Dette er en tilstand som omfatter ufrivillige muskelbevegelser og kan omfatte repeterende, spastiske eller vridende bevegelser eller rykninger.
- skjelving (risting)
- hodepine
- høy puls
- høyt blodtrykk
- hoste, tett nese
- magesmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, fordøyelsesbesvær, tannverk
- økte levertransaminaser i blodet
- smerter i muskler eller skjelett, ryggmerter, leddsmerter
- uteblitt menstruasjon,
- feber, svakhet, tretthet (fatigue)
- reaksjon på injeksjonsstedet, inkludert kløe, smerter eller hevelse.

Mindre vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- lungebetennelse, infeksjon i brystkassen (bronkitt), luftveisinfeksjon, bihulebetennelse, blæreinfeksjon, øreinfeksjon, betente mandler (tonsillitt), soppinfeksjon i neglene, hudinfeksjon, byll (abscess) under huden
- redusert antall hvite blodceller, redusert antall av den typen av hvite blodceller som bidrar til å beskytte deg mot infeksjoner, , blodmangel (anemi)
- allergisk reaksjon
- diabetes eller forverring av diabetes, økt blodnivå av insulin (et hormon i blodet som kontrollerer blodsukkernivået)

- økt appetitt
- tap av appetitt som medfører underernæring og lav kroppsvekt
- høyt blodnivå av triglyserider (fettstoffer), økt kolesterolnivå i blodet
- søvnforstyrrelse, oppstemthet (mani), nedsatt sexlyst, nervøsitet, mareritt
- tardiv dyskinesi (rykninger eller rykkete bevegelser som du ikke kan kontrollere i ansikt, tunge eller andre deler av kroppen). Informer legen omgående dersom du får ufrivillige rytmiske bevegelser i tunge, munn og ansikt. Det kan være nødvendig å slutte med dette legemidlet.
- besvimelse, rastløshet med trang til å bevege deler av kroppen, svimmelhet når du står oppreist, oppmerksomhetsforstyrrelse, talevansker, tap av eller unormal smak, nedsatt følelse i huden overfor smerter og berøring, følelse av prikking, stikking eller nummenhet i huden
- tåkesyn, øyeinfeksjon eller "røde øyne", tørre øyne
- følelse av å snurre (vertigo), øresus, øresmerter
- brudd i impulsledningen mellom øvre og nedre del av hjertet, unormal elektrisk impulsledning i hjertet, forlengelse av QT-tiden i hjertet, raske hjerteslag når du står oppreist, langsam hjertefrekvens, unormal EKG (overvåking av hjertet), en flimrende eller dirrende eller bankende følelse i brystet (hjertebank)
- lavt blodtrykk, lavt blodtrykk når du står oppreist (som følge av dette kan noen personer som tar dette legemidlet føle seg svake, svimle eller besvime når de reiser seg eller setter seg brått opp)
- kortpustethet, sår hals, neseblødning
- ubehag i magen, mage- eller tarminfeksjon, svelgevansker, munntørrehet, luft i magen
- økt GGT (et leverenzym som kalles gammaglutamyltransferase) i blodet, økte leverenzymmer i blodet
- utslett (elveblest), kløe, utslett, hårtap, eksem, tørr hud, hudrødme, kviser
- økt CPK (kreatinfosfokinase) i blodet, et enzym som av og til frisettes ved muskelnedbrytning
- muskelspasmer, leddstivhet, muskelsvakhet
- urininkontinens (manglende blærekontroll), hyppig vannlating, smerter ved vannlating
- impotens, ejakulasjonsforstyrrelse, uteblitt menstruasjon eller andre menstruasjonsforstyrrelser (kvinner), utvikling av bryster hos menn, seksuell dysfunksjon, smerter i brystene, melkelekkasje fra brystene
- hevelse i ansikt, munn, øyne eller lepper, hevelse i kropp, armer eller ben
- økt kroppstemperatur
- endret ganglag
- brystmerter, ubehag i brystet, uvelhet
- hard hud
- fall.

Sjeldne bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 1 000 personer

- øyeinfeksjon
- hudbetennelse forårsaket av midd, avskallende, kløende hodebunn eller hud
- økt antall eosinofile (en type hvite blodceller) i blodet
- redusert antall blodplater (blodceller som bidrar til å stoppe blødninger)
- utilstrekkelig sekresjon av et hormon som kontrollerer urinvolument
- sukker i urinen
- livstruende følger av ukontrollert diabetes
- lavt blodsukker
- inntak av for mye vann
- forvirring
- hodeskjelving
- manglende bevegelse eller respons i våken tilstand (katatoni)
- går i søvne
- manglende følelser
- manglende evne til å få orgasme
- nevroleptisk malignt syndrom (forvirring, redusert bevissthet eller bevisstløshet, høy feber og alvorlig muskelstivhet), blodåreproblemer i hjernen, inkludert plutselig tap av blodforsyning til

hjernen (slag eller "drypp"), manglende respons på stimuli, tap av bevissthet, lavt bevissthetsnivå, kramper (anfall), balanseforstyrrelse

- koordinasjonsforstyrrelse
- grønn stær (økt trykk i øyeeplet)
- problemer med å bevege øynene, øyerulling, overfølsomhet i øynene for lys, økt tåreproduksjon, rødhet i øynene
- atrieflimmer (unormal hjerterytme), uregelmessig hjerterytme
- blodpropper i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena). Søk lege umiddelbart dersom du merker slike symptomer
- blodpropp i lungene som gir brystmerter og pustevansker. Søk lege umiddelbart dersom du merker slike symptomer.
- rødming
- pustevansker under søvn (søvnapné)
- tette lunger, tette luftveier, hvesing
- sprakende lungelyder
- betennelse i bukspyttkjertelen, hoven tunge, avføringsinkontinens, svært hard avføring
- tarmløkkering
- sprukne lepper
- legemiddelrelatert utslett på huden, hudfortykkelse, flass
- hevelse i ledd
- manglende evne til å late vannet
- ubehag i brystene, forstørrelse av brystkjertler, brystforstørrelse
- utflod fra skjeden
- priapisme (vedvarende penisereksjon som kan kreve kirurgisk behandling)
- svært lav kroppstemperatur, frysninger, tørste
- symptomer på legemiddelabstinens
- opphopning av puss forårsaket av infeksjon på injeksjonsstedet, dyp hudinfeksjon, cyste på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet.

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet ditt
- alvorlig allergisk reaksjon med feber, hevelse i munn, ansikt, lepper eller tunge, kortpustethet, kløe, hudutslett og noen ganger blodtrykksfall
- farlig overdrevent vanninntak
- søvnrelatert spiseforstyrrelse
- koma på grunn av ukontrollert diabetes
- rask, grunn pust, lungebetennelse på grunn av mat som inhaleres inn i lungene, stemmeforstyrrelse
- redusert oksygenmengde i deler av kroppen (på grunn av redusert blodstrøm)
- manglende tarmtømming som gir forstoppelse
- gulning av huden og øynene (gulsott)
- alvorlig eller livstruende utslett med blemmer og hudavskalling som kan starte i og rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer og spres til andre områder på kroppen (Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse)
- alvorlig allergisk reaksjon med hevelse som kan omfatte svelget og medføre pustevansker
- hudmisfarging
- unormal kroppsholdning
- nyfødte barn av mødre som har brukt TREVICTA under graviditeten kan få bivirkninger av legemidlet og/eller abstinenssymptomer, som irritabilitet, langsomme eller langvarige muskelsammentrekninger, skjelving, søvnighet, pustevansker eller spisevansker
- fall i kroppstemperatur
- døde hudceller på injeksjonsstedet, sår på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TREVICTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TREVICTA

Virkestoff er paliperidon.

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

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

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

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

Andre innholdsstoffer er:

Polysorbat 20

Polyetylenglykol 4000

Sitronsyremonohydrat

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan TREVICTA ser ut og innholdet i pakningen

TREVICTA er en hvit til melkehvit depotinjeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt sprøyte som legen eller sykepleieren skal riste kraftig for å få en jevn suspensjon før det gis som en injeksjon.

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og 2 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Tilvirker

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

”Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.:+359 2 489 94 00

Česká republika

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955

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

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.:+36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111

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

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: +371 678 93561

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Informasjon beregnet på helsepersonell

Påfølgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell og skal leses av helsepersonell i sammenheng med full forskrivningsinformasjon (preparatomtale).



Administreres hver 3. måned



Rist sprøyten kraftig i minst 15 sekunder

Kun til intramuskulær injeksjon. Skal ikke administreres på annen måte.

Viktig

Les hele bruksanvisningen før bruk. Bruk av TREVICTA krever at denne trinnvise bruksanvisningen følges nøye for å sikre korrekt administrasjon.

TREVICTA skal administreres av helsepersonell som en enkeltinjeksjon. Dosen **SKAL IKKE** fordeles på flere injeksjoner.

TREVICTA er kun til intramuskulær bruk. Injiseres langsomt, dypt i muskelen og forsiktig for å unngå injeksjon i en blodåre.

Dosering

TREVICTA skal administreres **én gang hver 3. måned.**

Klargjøring

Riv av sprøyten etikett og fest den i pasientens journal.

TREVICTA trenger **lengre og kraftigere risting** enn paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden. Rist sprøyten kraftig, med sprøytetuppen oppover, i **minst 15 sekunder inntil 5 minutter før administrasjon** (se trinn 2).

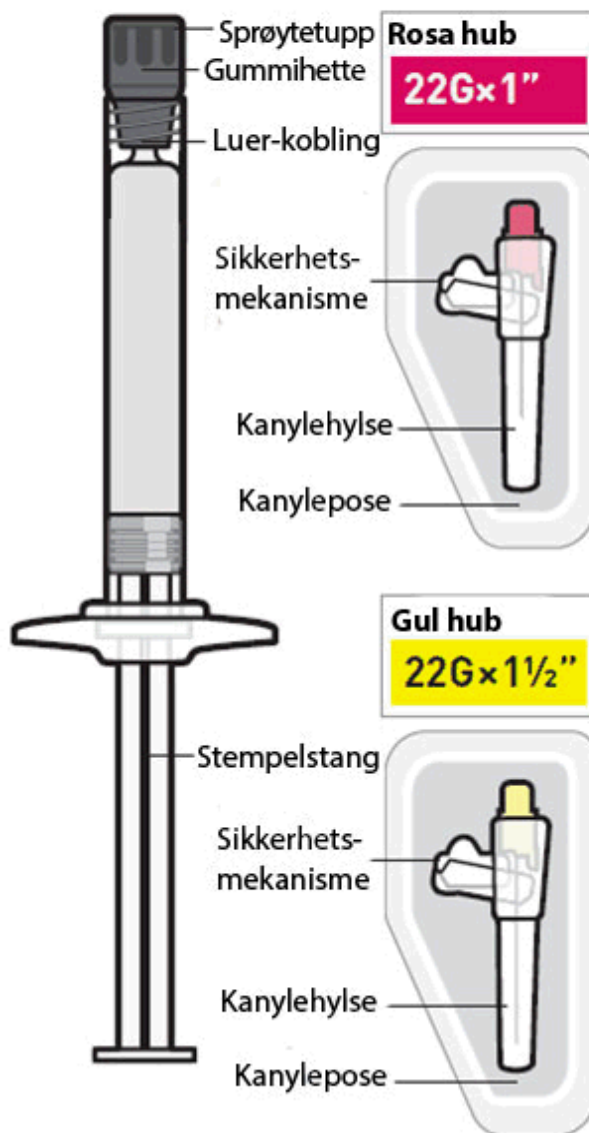
Valg av tynnvegget sikkerhetskanyle

Tynnveggede (TW) sikkerhetskanyler er laget til bruk sammen med TREVICTA. Det er viktig å **kun bruke kanylene som følger med i TREVICTA-pakningen.**

Dosepakningens innhold

Ferdigfylt
sprøyte

Tynnveggede
sikkerhetskanyler

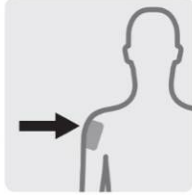


1

Velg kanyle

Kanylevalget avhenger av injeksjonssted og pasientens vekt.

Ved administrasjon av en **deltoid**-injeksjon



Dersom pasienten veier:
Mindre enn 90 kg
rosa hub

22G × 1"

90 kg eller mer
gul hub

22G × 1½"

Ved administrasjon av en **gluteal**-injeksjon

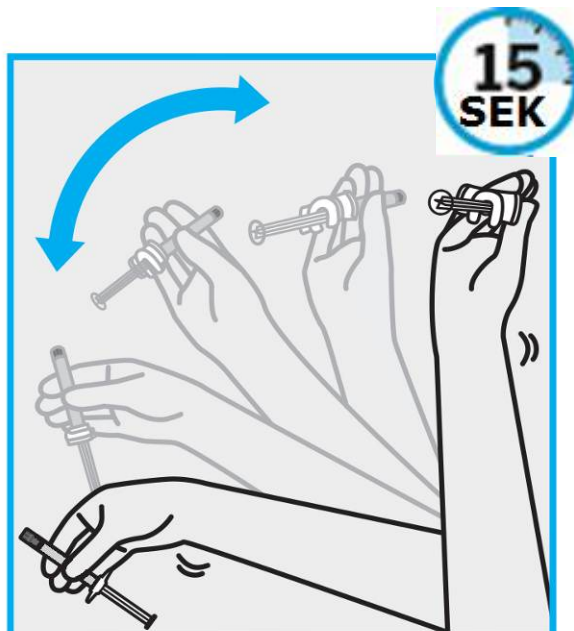


Uavhengig av pasientens vekt:
gul hub

22G × 1½"



Kast umiddelbart den ubrukte kanylen i en beholder for skarpe gjenstander. Ikke spar den til senere bruk.



RIST KRAFTIG i minst 15 sekunder

Med sprøytetuppen pekende oppover, RIST KRAFTIG med løst håndledd i minst 15 sekunder for å sørge for en homogen suspensjon.

MERK: Dette legemidlet trenger lengre og kraftigere risting enn paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden.



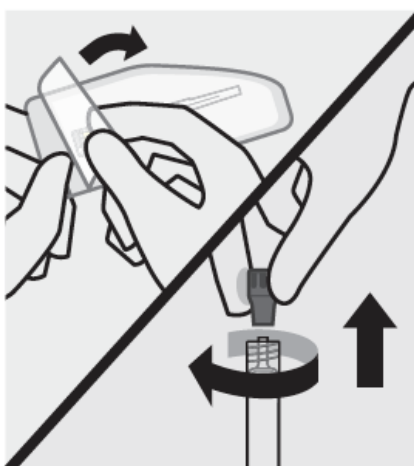
Fortsett til neste trinn umiddelbart etter risting. **Dersom det går mer enn 5 minutter før injeksjon, rist kraftig igjen, med sprøytetuppen pekende oppover, i minst 15 sekunder for å resuspendere legemidlet.**

Sjekk suspensjonen



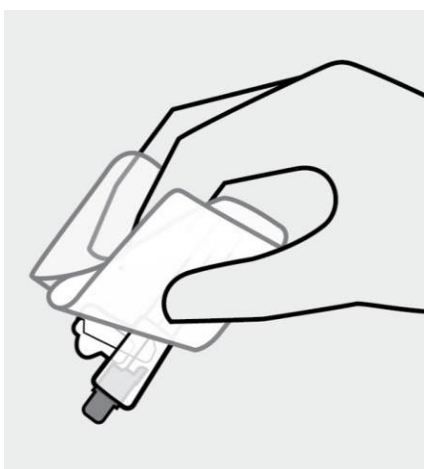
Etter risting av sprøyten i minst 15 sekunder, sjekk suspensjonens utseende i inspeksjonsvinduet. Suspensjonen skal være homogen og melkehvit på fargen. Det er også normalt å se små luftbobler.

Åpne kanyleposen og ta av hetten



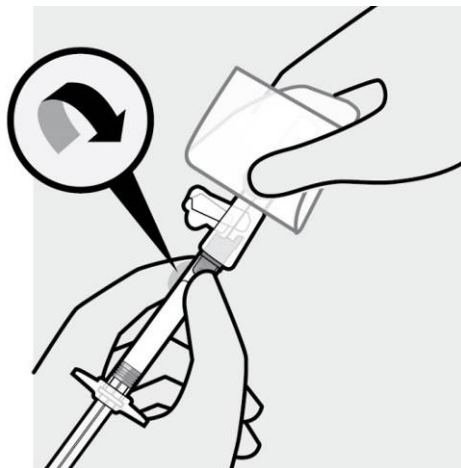
Åpne først kanyleposen ved å rive dekslet halvveis av. Legg det på en ren overflate. Hold deretter sprøyten pekende oppover, vri og dra av gummiheten.

Grip kanyleposen



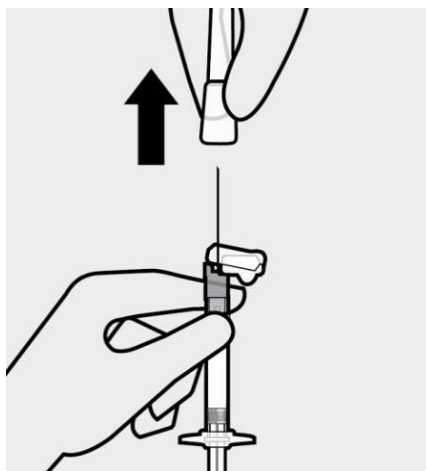
Brett tilbake kanyledekslet og plastbrettet. Grip så fast om kanylehylsen ved bruk av posen, som vist.

Fest kanylen



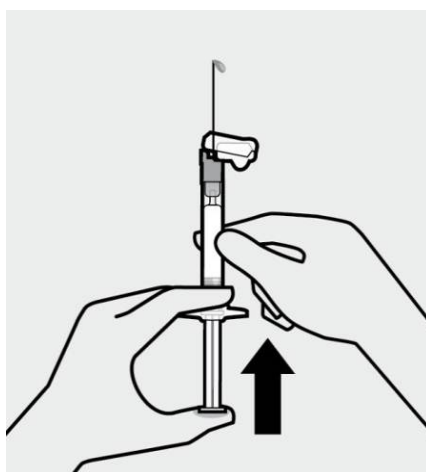
Hold sprøyten pekende oppover. Fest sikkerhetskanylen på sprøyten med en lett vridning for å unngå at kanylekoblingen sprekker eller skades. Sjekk alltid for tegn på skader eller lekkasje før administrasjon.

Ta av kanylehylsen



Trekk kanylehylsen rett av kanylen.
Ikke vri hylsen, da dette kan løsne kanylen fra sprøyten.

Fjern luftbobler

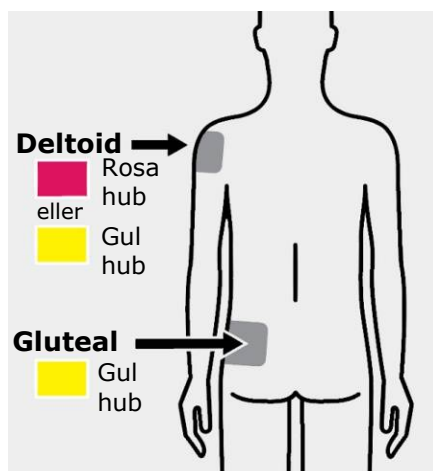


Hold sprøyten pekende oppover og slå lett for å få eventuelle luftbobler til å stige opp til toppen. Press stempelstangen langsomt og forsiktig oppover for å fjerne luft.

3

Injiser

Injiser dosen



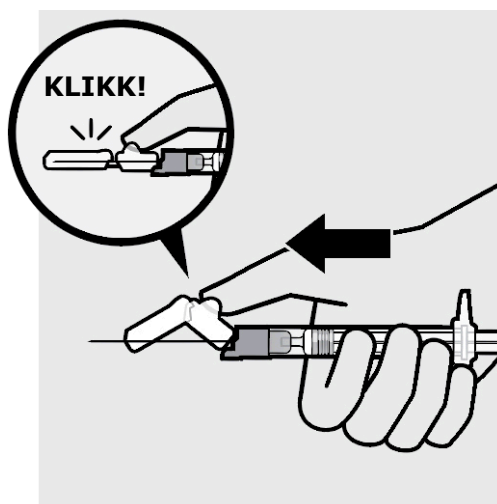
Injiser alt innholdet i sprøyten langsomt intramuskulært, dypt inn i valgt deltoid- eller glutealmuskel.

Skal ikke administreres på annen måte.

4

Etter injeksjon

Sikre kanylen



Etter at injeksjonen er fullført, bruk tommelen eller en rett flate til å sikre kanylen i sikkerhetsmekanismen. Kanylen er sikret når det høres et “klikk”.

Avhend riktig



Kast sprøyten og ubrukte kanyler i en beholder for skarpe gjenstander.



Tynnveggede sikkerhetskanyler er laget spesifikt til bruk sammen med TREVICTA. Ubrukte kanyler skal kastes og ikke spares til senere bruk.