

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TREVICTA 175 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
TREVICTA 263 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
TREVICTA 350 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
TREVICTA 525 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

175 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułkostrzykawka zawiera 273 mg palmitynianu paliperydonu w 0,88 ml zawiesiny, co stanowi równoważnik 175 mg paliperydonu.

263 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułkostrzykawka zawiera 410 mg palmitynianu paliperydonu w 1,32 ml zawiesiny, co stanowi równoważnik 263 mg paliperydonu.

350 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułkostrzykawka zawiera 546 mg palmitynianu paliperydonu w 1,75 ml zawiesiny, co stanowi równoważnik 350 mg paliperydonu.

525 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułkostrzykawka zawiera 819 mg palmitynianu paliperydonu w 2,63 ml zawiesiny, co stanowi równoważnik 525 mg paliperydonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Zawiesina ma kolor biały lub białawy (kolor złamanej bieli). Odczyn pH zawiesiny jest obojętny (około 7,0).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TREVICTA we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów ustabilizowanych klinicznie palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i nie wymagających dostosowania dawki, można zmienić terapię na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące.

Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym TREVICTA należy zastąpić nim następną zaplanowaną dawkę palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (± 7 dni). Dawka produktu leczniczego TREVICTA powinna być 3,5 razy większa od wcześniej stosowanej dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, co przedstawiono w poniższej tabeli:

Dawki produktu leczniczego TREVICTA dla ustabilizowanych klinicznie pacjentów leczonych palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc

Ostatnia dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	Inicjująca dawka produktu TREVICTA
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Brak równoważnej dawki produktu leczniczego TREVICTA dla dawki 25 mg palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Nie badano takiej dawki.

Po dawce inicjującej produkt leczniczy TREVICTA należy podawać domięśniowo co 3 miesiące (± 2 tygodnie, patrz także akapit „Pominięta dawka”).

W razie potrzeby dostosowanie dawki produktu leczniczego TREVICTA można przeprowadzać co 3 miesiące w zakresie dawek 175 mg do 525 mg, opierając się na indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności. Z powodu przedłużonego uwalniania produktu leczniczego TREVICTA reakcja pacjenta na zmienioną dawkę może uwidocznic się dopiero po kilku miesiącach (patrz punkt 5.2). Jeśli objawy nadal występują, należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Zamiana z innych leków przeciwpsychotycznych

Nie należy zamieniać leczenia bezpośrednio z innych leków przeciwpsychotycznych, ponieważ leczenie palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 3 miesiące można rozpoczynać dopiero po ustabilizowaniu pacjenta palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.

Zamiana z produktu TREVICTA na inne leki przeciwpsychotyczne

W razie zakończenia podawania produktu leczniczego TREVICTA, należy wziąć pod uwagę jego przedłużone uwalnianie.

Zamiana z produktu TREVICTA na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc

W celu zamiany produktu leczniczego TREVICTA na palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, należy zastąpić nim następną zaplanowaną iniekcję produktu leczniczego TREVICTA w dawce 3,5 razy mniejszej, co przedstawiono w poniższej tabeli. Nie jest wymagany schemat dawkowania inicjującego, opisany w ChPL palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Następnie należy kontynuować stosowanie palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jego dawkowania opisanymi w ChPL.

Dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc dla pacjentów przestawianych z leczenia produktem leczniczym TREVICTA

Ostatnia dawka produktu leczniczego TREVICTA	Zastosowana po 3 miesiącach dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Zamiana z produktu TREVICTA na paliperydon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanych raz na dobę

W celu zamiany produktu leczniczego TREVICTA na paliperydon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, należy rozpocząć codzienne przyjmowanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu po 3 miesiącach od ostatniej iniekcji produktu leczniczego TREVICTA i kontynuować ich przyjmowanie zgodnie z poniższą tabelą. W tabeli przedstawiono zalecane schematy zamiany dawek, by umożliwić pacjentom wcześniej ustabilizowanym na różnych dawkach produktu leczniczego TREVICTA uzyskanie podobnych ekspozycji na paliperydon po zastosowaniu go w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu dla pacjentów stosujących dotychczas produkt leczniczy TREVICTA*

Ostatnia dawka produktu leczniczego TREVICTA (tydzień 0.)	Tygodnie po ostatniej dawce produktu leczniczego TREVICTA		
	Tydzień 12. do tygodnia 18. włącznie	Tydzień 19. do tygodnia 24. włącznie	Od tygodnia 25.
	Dawka dobową paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu		
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

* Wszystkie dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowane raz na dobę należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę różne czynniki, takie jak: przyczyny zamiany, odpowiedź na poprzednie leczenie paliperydonem, nasilenie objawów psychiatrycznych i (lub) skłonność do występowania działań niepożądanych.

Pominięta dawka

Okno dawkowania

Produkt leczniczy TREVICTA należy podawać we wstrzyknięciach co 3 miesiące. Aby uniknąć pominięcia dawki, pacjenci mogą otrzymywać wstrzyknięcie w okresie od 2 tygodni przed do 2 tygodni po upływie 3-miesięcznego terminu.

Pominięte dawki

Jeśli pominięto zaplanowaną dawkę a od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło:	Postępowanie
> 3½ miesiąca do 4 miesięcy	Produkt podać tak szybko jak to możliwe, a następnie kontynuować schemat 3-miesięczny.
4 miesiące do 9 miesięcy	Zastosować zalecany schemat wznawiania leczenia podany w tabeli poniżej.
> 9 miesięcy	Wznowić leczenie palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc zgodnie z ChPL. Stosowanie produktu leczniczego TREVICTA można wznowić u ustabilizowanego klinicznie pacjenta leczonego przez okres 4 miesięcy lub dłużej palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc

**Zalecany schemat wznowiania leczenia po przerwie w podawaniu produktu leczniczego
TREVICTA trwającej od 4 do 9 miesięcy**

Ostatnia dawka produktu leczniczego TREVICTA	Wstrzyknąć kolejno, w odstępie 1-tygodniowym, dwie dawki 1-miesięcznego palmitynianu paliperidonu (do mięśnia naramiennego)		Następnie podać produkt TREVICTA (do mięśnia naramiennego ^a lub pośladkowego)
	Dzień 1.	Dzień 8.	1 miesiąc po dniu 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 Zobacz także *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego* w celu wyboru igły do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego na podstawie masy ciała.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u osób w wieku >65 lat.

Ogólnie, zalecane dawkowanie produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo, jak u młodszych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ jednak u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być upośledzona, w celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek patrz poniżej (*Zaburzenia czynności nerek*).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 ml/min) należy dostosować dawkę, i najpierw ustabilizować pacjenta z zastosowaniem palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, a następnie przestawić na produkt leczniczy TREVICTA.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jak wskazuje doświadczenie zebrane podczas stosowania doustnego paliperidonu, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano skutków przyjmowania paliperidonu przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TREVICTA u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy TREVICTA jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego. Nie wolno go podawać w żaden inny sposób. Każde wstrzyknięcie musi wykonać fachowy pracownik personelu medycznego, podając całą dawkę w pojedynczym wstrzyknięciu. Lek należy wstrzykiwać powoli, głęboko do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. W razie dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, należy rozważyć zamianę miejsca następnej iniekcji z wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego na wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego (i odwrotnie) (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy TREVICTA można podawać wyłącznie za pomocą cienkościennych igieł dostarczonych w opakowaniu tego leku. Do podawania produktu leczniczego TREVICTA nie wolno stosować igieł z opakowania palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc ani innych dostępnych na rynku igieł (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*).

Przed podaniem należy obejrzyć zawartość ampułkostrzykawki, czy nie ma ciał obcych lub zmian zabarwienia. **Ważne, aby przez co najmniej 15 sekund wstrząsać intensywnie luźnym nadgarstkiem ampułkostrzykawkę z końcem zwróconym do góry, aby zapewnić jednorodność zawiesiny. Produkt leczniczy TREVICTA należy podać w ciągu 5 minut od wymieszania.** Jeśli upłynie więcej niż 5 minut, należy ponownie intensywnie wstrząsać przez co najmniej 15 sekund, aby odtworzyć zawiesinę (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*).

Wstrzyknięcie do mięśnia naramiennego

Zalecany rozmiar igły do wstrzyknięć produktu leczniczego TREVICTA do mięśnia naramiennego zależy od masy ciała pacjenta.

- Dla osób o masie ciała ≥ 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1½ cala, 22 G (0,72 mm x 38,1 mm).
- Dla osób o masie ciała < 90 kg zaleca się używanie igły w rozmiarze 1 cal, 22 G (0,72 mm x 25,4 mm).

Wstrzyknięcia należy wykonywać w środek mięśnia naramiennego, naprzemiennie do obu mięśni naramiennych.

Wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego

Do wstrzyknięć produktu leczniczego TREVICTA do mięśnia pośladkowego stosuje się igły cienkościenne o wymiarach 1½ cala, 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) niezależnie od masy ciała pacjenta. Wstrzyknięcia należy wykonywać w górny zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego, naprzemiennie do obu mięśni pośladkowych.

Niepełne podanie

By uniknąć niepełnego podania produktu leczniczego TREVICTA, należy intensywnie wstrząsać ampułkostrzykawką przez co najmniej 15 sekund, by powstała jednolita zawiesina i podać w ciągu 5 minut (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*).

Jednakże w razie wstrzyknięcia niepełnej dawki, pozostałej w strzykawce dawki nie należy dostrzykiwać pacjentowi, ani też podawać mu jeszcze jednej dawki, gdyż trudno ocenić, jaka część dawki została podana. Należy dokładnie obserwować pacjenta i w razie potrzeby klinicznej podjąć odpowiednie działania, aż do następnego zaplanowanego 3-miesięcznego wstrzyknięcia produktu leczniczego TREVICTA.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastosowanie u pacjentów w stanie ostrego pobudzenia lub w ciężkim stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego TREVICTA nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

Odstęp QT

Należy zachować ostrożność, gdy paliperydon przepisany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą

układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS — *Neuroleptic Malignant Syndrome*), charakteryzującego się: podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta rozwiną się objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zespół NMS, należy przerwać stosowanie paliperydonu. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego TREVICTA.

Późne dyskinezy/objawy pozapiramidowe

Produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy były kojarzone z pojawianiem się późnych dyskinez, charakteryzujących się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpyschotycznych, w tym paliperydonu. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego TREVICTA.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i paliperydon, gdyż mogą wystąpić objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania dawki jednego lub obu produktów leczniczych. Zaleca się stopniowe wycofywanie terapii stymulantem (patrz punkt 4.5).

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas stosowania paliperydonu stwierdzano wystąpienie leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Pacjentów z istotną klinicznie leukopenią lub polekową leukopenią/neutropenią w wywiadzie należy obserwować przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego TREVICTA przy pierwszym objawie istotnego klinicznie zmniejszenia liczby leukocytów, wobec braku innych czynników przyczynowych. Pacjentów ze znaczącą klinicznie neutropenią należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich gorączka lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe infekcji, oraz podjąć natychmiastowe leczenie w razie wystąpienia takich objawów. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/L$) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TREVICTA i badać liczbę leukocytów do momentu powrotu wyniku do normy. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego TREVICTA.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić nawet u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustnie przyjmowany rysperydon lub paliperydon (patrz punkt 4.8).

Hiperglikemia i cukrzyca

Podczas leczenia paliperydonem stwierdzano wystąpienie hiperglikemii, cukrzycy i zaostrzenia przebiegu wcześniej występującej cukrzycy, w tym śpiączki cukrzycowej i kwasicy ketonowej. Zaleca się prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej, zgodnie z wytycznymi terapii przeciwpyschotycznej. Pacjentów leczonych produktem leczniczym TREVICTA należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów hiperglikemii (takich jak: polidypsja, poliuria, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą należy regularnie badać w kierunku pogorszenia kontroli glikemii.

Zwiększenie masy ciała

Podczas stosowania produktu TREVICTA zgłaszano znaczne zwiększenie masy ciała. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Stosowanie u pacjentów z nowotworami prolaktynozależnymi

Jak wynika z badań hodowli tkankowych, prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi u ludzi. Chociaż w badaniach klinicznych i epidemiologicznych nie wykazano dotychczas wyraźnego związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z wywiadem medycznym w tym kierunku. Paliperydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z nowotworami potencjalnie zależnymi od prolaktyny.

Hipotonia ortostatyczna

Paliperydon ze względu na działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne może wywoływać u niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną. W badaniach klinicznych produktu leczniczego TREVICTA 0,3% badanych zgłaszało działania niepożądane związane z niedociśnieniem ortostatycznym. Produkt leczniczy TREVICTA należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem mięśnia sercowego albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do wystąpienia niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia).

Drgawki

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie paliperydonu w osoczu zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od ≥ 50 do < 80 ml/min) należy dostosować dawkę i najpierw ustabilizować pacjenta z zastosowaniem palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, a następnie przestawić na produkt leczniczy TREVICTA. Stosowanie produktu TREVICTA nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). (Patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh). Zaleca się ostrożność podczas stosowania paliperydonu u takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem z powodu zwiększonego ryzyka śmiertelności ogólnej i naczyniowo-mózgowych działań niepożądanych.

Prezentowane poniżej informacje uzyskano dla rysperydonu, ale przyjmuje się je jako wiążące również dla paliperydonu.

Śmiertelność ogólna

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną, w grupie pacjentów w podeszłym wieku leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, stwierdzono większe ryzyko zgonu niż w grupie placebo. Wśród pacjentów

leczonych rysperydonem śmiertelność wyniosła 4% w porównaniu do 3,1% u pacjentów przyjmujących placebo.

Zdarzenia niepożądane naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, w tym rysperydon, aripiprazol i olanzapinę, wystąpiło około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany.

Choroba Parkinsona i otępienie z obecnością ciał Lewy'ego

Lekarz przepisujący produkt leczniczy TREVICTA pacjentowi z chorobą Parkinsona lub otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego (*DLB — Dementia with Lewy Bodies*) powinien rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na podwyższone w tych grupach pacjentów ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (*NMS — Neuroleptic Malignant Syndrome*), jak również zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne może manifestować się dezorientacją, splątaniem, zaburzeniem świadomości, niestabilnością postawy z częstymi upadkami, co towarzyszy objawom pozapiramidowym.

Priapizm

Donoszono o przypadkach priapizmu wywołanych przez leki przeciwpsychotyczne (w tym paliperydon) o działaniu blokującym receptory alfa-adrenergiczne. Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się pilnie do lekarza, jeśli objawy priapizmu nie ustąpią w ciągu 4 godzin.

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisywano właściwość zakłócania zdolności organizmu do obniżania temperatury podstawowej ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności w razie przypisywania produktu TREVICTA pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach sprzyjających podwyższeniu podstawowej temperatury ciała, np.: podejmujących intensywny wysiłek fizyczny, narażonych na działanie skrajnie wysokich temperatur, przyjmujących jednocześnie leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnionych.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym TREVICTA należy rozpoznać wszystkie potencjalne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia tej choroby oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Działanie przeciwwymiotne

W badaniach przedklinicznych z użyciem paliperydonu obserwowano działanie przeciwwymiotne. W razie stosowania leku u ludzi działanie to może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania niektórych leków lub stany, takie jak niedrożność jelit, zespół Reye'a i guz mózgu.

Sposób podawania

Należy uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu leczniczego TREVICTA do naczynia krwionośnego.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-

adrenergiczne, takie jak TREVICTA, stwierdzano podczas operacji usunięcia zaćmy śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczęwki (ang. *Intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) (patrz punkt 4.8).

Zespół IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ocznych w trakcie i po zabiegu. Przed zabiegiem trzeba poinformować wykonującego go okulistę o aktualnym lub wcześniejszym przyjmowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory alfa1a-adrenergiczne. Nie ustalono możliwych korzyści z odstawienia leków blokujących receptory alfa1 przed zabiegiem usunięcia zaćmy i należy to rozważyć wobec ryzyka przerwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się zachowanie ostrożności w wypadku przepisywania produktu leczniczego TREVICTA wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi ostęp QT, np. lekami przeciwarytmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopyramid) oraz lekami przeciwarytmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), a także niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi antybiotykami (np. fluorochinolony), innymi lekami przeciwpsychotycznymi, a także przeciwmalarycznymi (np. meflokina). Powyższa lista ma charakter informacyjny i nie jest listą wyczerpującą.

Leki, na które może wpływać produkt TREVICTA

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych paliperydonu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P-450.

Ze względu na zasadniczy wpływ paliperydonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy TREVICTA w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami itd. lub alkoholem.

Paliperydon może antagonizować działanie lewodopy i innych agonistów dopaminergicznych. Jeśli to połączenie leków wydaje się konieczne, szczególnie w schyłkowej fazie choroby Parkinsona, należy zastosować najmniejsze skuteczne dawki obu leków.

Z powodu możliwości wywoływania hipotonii ortostatycznej (patrz punkt 4.4), można zaobserwować efekt addytywny w przypadku stosowania produktu leczniczego TREVICTA z innymi produktami leczniczymi o takim samym potencjale, np. innymi lekami przeciwpsychotycznymi lub lekami trójpierścieniowymi.

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperydon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy, np.: fenotiazynami lub butyrofenonami, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tramadolem, meflokiną itd.

Jednoczesne doustne podawanie tabletek paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym (12 mg raz na dobę) wraz z tabletkami diwalproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (od 500 mg do 2000 mg raz na dobę) nie wpływało na farmakokinetykę walproinianu w stanie stacjonarnym.

Nie badano interakcji produktu leczniczego TREVICTA i litu, jednak jest ona mało prawdopodobna.

Leki, które mogą wpływać na produkt TREVICTA

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie paliperydonu w minimalnym stopniu mogą uczestniczyć enzymy CYP2D6 i CYP3A4, ale nie ma danych z badań *in vitro* i *in vivo* wskazujących,

że te izoenzymy odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie paliperydonu. Jednoczesne podawanie doustnego paliperydonu z paroksetyną, silnym inhibitorem enzymu CYP2D6, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę paliperydonu.

Jednoczesne podawanie doustnego paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę wraz z karbamazepiną w dawce 200 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC paliperydonu o około 37%. Jest to w znacznym stopniu spowodowane zwiększeniem o 35% klirensu nerkowego paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku pobudzenia przez karbamazepinę aktywności glikoproteiny P (P-gp) w nerkach. Niewielkie zmniejszenie ilości substancji czynnej wydalanej z moczem w postaci niezmienionej sugeruje niewielki wpływ na metabolizm zależny od enzymów CYP lub dostępność biologiczną paliperydonu w wypadku skojarzonego stosowania z karbamazepiną. Większe spadki stężenia paliperydonu w osoczu mogą nastąpić po większych dawkach karbamazepiny. Rozpoczynając stosowanie karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego TREVICTA należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zwiększyć. I odwrotnie, w wypadku przerwania stosowania karbamazepiny, dawkę produktu leczniczego TREVICTA należy ponownie ocenić i, w razie potrzeby, zmniejszyć. Należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu leczniczego TREVICTA.

Jednoczesne doustne podawanie pojedynczej dawki paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (12 mg) wraz z diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwie tabletki 500 mg raz na dobę) spowodowało zwiększenie o ok. 50% wartości C_{max} i AUC paliperydonu, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego wchłaniania po podaniu doustnym. Ponieważ nie zaobserwowano wpływu na klirens ogólnoustrojowy, nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji między diwalproinianem sodu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i produktu leczniczego TREVICTA podawanego domięśniowo. Nie zbadano tej interakcji produktu leczniczego TREVICTA.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego TREVICTA z rysperydonem lub paliperydonem podawanym doustnie

Ponieważ paliperydon jest głównym aktywnym metabolitem rysperydonu, należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania przez dłuższy czas rysperydonu lub doustnego paliperydonu z produktem leczniczym TREVICTA. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu TREVICTA jednocześnie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi są ograniczone.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego TREVICTA z lekami psychostymulującymi

Jednoczesne stosowanie leków psychostymulujących (np. metylofenidatu) z paliperydonem może prowadzić do wystąpienia objawów pozapiramidowych po zmianie jednego lub obu leków (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania paliperydonu podczas ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach palmitynian paliperydonu podawany domięśniowo i paliperydon podawany doustnie nie wywoływały wad rozwojowych, jednak zaobserwowano inne rodzaje szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Noworodki narażone na działanie paliperydonu w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Nie należy stosować produktu TREVICTA podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Ponieważ paliperydon był wykrywany w osoczu do 18 miesięcy od podania pojedynczej dawki produktu leczniczego TREVICTA, należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu, gdyż ekspozycja matki na produkt leczniczy TREVICTA przed i w czasie ciąży może prowadzić do działań niepożądanych u noworodka.

Karmienie piersią

Paliperydon przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że może wpływać na organizm dziecka karmionego piersią, jeśli kobieta karmiąca przyjmuje dawki terapeutyczne leku. Paliperydon był wykrywany w osoczu do 18 miesięcy od podania pojedynczej dawki produktu leczniczego TREVICTA, dlatego należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie produktu, gdyż karmione piersią dzieci mogą być narażone nawet wtedy, kiedy produkt leczniczy TREVICTA podawany był na długo przed okresem karmienia piersią. Nie należy stosować produktu TREVICTA podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paliperydon może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na potencjalne działanie na układ nerwowy i wzrok, wiążące się z objawami, takimi jak sedacja, senność, omdlenie, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, aż do ustalenia indywidualnej podatności na działanie produktu leczniczego TREVICTA.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u $\geq 5\%$ pacjentów w dwóch podwójnie zaślepionych kontrolowanych badaniach klinicznych produktu leczniczego TREVICTA były: zwiększenie masy ciała, infekcje górnych dróg oddechowych, lęk, ból głowy, bezsenność, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania paliperydonu zgodnie z kategoriami częstości występowania w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Przyjęto następujące określenia odnoszące się do częstości występowania działań niepożądanych: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$) oraz *częstość nieznaną* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane				
	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypa	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie ucha, zapalenie migdałków, grzybica paznokci, zapalenie tkanki łącznej, ropień podskórny	zakażenie oka, akaroza skórna	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie liczby leukocytów, niedokrwistość	neutropenia, trombocytopenia, zwiększenie liczby eozynofików	agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość		reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ^b		nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, obecność glukozy w moczu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu	cukrzyca, hiperinsulinemia, zwiększenie apetytu, jadłowstręt, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	cukrzycowa kwasica ketonowa, hipoglikemia, polidypsja	zatrucie wodne
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^e	pobudzenie, depresja, lęk	zaburzenia snu, mania, zmniejszone libido, nerwowość, koszmary senne	katatonía, stan splątania, somnambulizm, stępienie afektu, anorgazmia	zaburzenia odżywiania związane ze snem

Zaburzenia układu nerwowego		parkinsonizm ^c , akatyzyja ^c , sedacja/senność, dystonia ^c , zawroty głowy, dyskineza ^c , drżenie, ból głowy	późne dyskinezy, omdlenia, hiperaktywność psychomotoryczna, zawroty głowy związane z pozycją ciała, zaburzenia uwagi, dyzartria, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	złośliwy zespół neuroleptyczny, niedokrwienie mózgu, brak reakcji na bodźce, utrata świadomości, zmniejszony poziom świadomości, napady drgawkowe ^e , zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, kiwanie głową	śpiączka cukrzycowa
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, suche oko	jaskra, zaburzenia ruchów gałki ocznej, rotacyjne ruchy gałek ocznych, światłowstręt, zwiększone łzawienie, przekrwienie oczu	zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny)
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, szum w uszach, ból ucha		
Zaburzenia serca		tachykardia	blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia przewodzenia, wydłużenie odstępu QT w EKG, zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, kołatanie serca	migotanie przedsionków, niemiarywość zatokowa	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, napady zacierwienia	niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	duszność, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	zespół bezdechu sennego, zastój krwi w płucach, przekrwienie dróg oddechowych, rzężenia, świszczący oddech,	hiperwentylacja, zachłystowe zapalenie płuc, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba	dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie żołądka i jelit, dysfagia, suchość śluzówki jamy ustnej, wzdęcie	zapalenie trzustki, częściowa niedrożność jelit, obrzęk języka, nietrzymanie stolca, kamienie kałowe, zapalenie warg	całkowita niedrożność jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka, świąd, wysypka, łysienie, wyprysk, sucha skóra, rumień, trądzik	wysypka polekowa, hiperkeratoza, łojotokowe zapalenie skóry, łupież	zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczyń ruchomych, przebarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów	zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej we krwi, skurcze mięśni, sztywność stawów, osłabienie mięśni	rabdomioliza, obrzęk stawów	nieprawidłowa postawa ciała
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, częstomocz, dysuria	zastój moczu	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		brak miesiączki	zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia miesiączkowania ^e ginekomastia, mlekotok, zaburzenia seksualne, ból piersi	priapizm, dyskomfort piersi, obrzmienie piersi, powiększenie piersi, wydzielina z pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, astenia, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	obrzęk twarzy, obrzęk ^e , zwiększenie temperatury ciała, nieprawidłowy sposób chodzenia, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, stwardnienie	hipotermia, dreszcze, pragnienie, zespół odstawienia leku, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, torbiel w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia	zmniejszenie temperatury ciała, martwica w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			upadek		

- ^a Częstość tych działań niepożądanych zakwalifikowano jako „nieznana”, gdyż nie stwierdzano ich w badaniach klinicznych palmitynianu paliperydonu. Pochodziły one albo ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, których częstości nie da się określić, albo z danych dotyczących rysperydonu (jakiegokolwiek postaci) lub doustnego paliperydonu uzyskanych z badań klinicznych i (lub) zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.
- ^b Patrz poniżej „Hiperprolaktynemia”.
- ^c Patrz poniżej „Objawy pozapiramidowe”.
- ^d W badaniach z kontrolą placebo cukrzycę zgłaszano u 0,32% osób leczonych palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc w porównaniu do 0,39% w grupie placebo. Całkowita częstość występowania we wszystkich badaniach klinicznych wyniosła 0,65% u wszystkich osób leczonych palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.
- ^e **Bezsenność obejmuje:** trudności z zasypianiem, bezsenność śródnocną; **Napady drgawkowe obejmują:** uogólniony napad toniczno-kloniczny; **Obrzęk obejmuje:** obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk ciastowaty; **Zaburzenia miesiączkowania obejmują:** opóźnione miesiączkowanie, nieregularne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie.

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania różnych postaci farmaceutycznych rysperydonu

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) wzajemnie sobie odpowiadają.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna

Po wprowadzeniu do obrotu palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postaci rysperydonu lub paliperydonu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych produktu leczniczego TREVICTA, 5,3% badanych zgłaszało działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem. Żadne z tych działań nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania leczenia. W ocenie badaczy w $\geq 95\%$ przypadków stwardnienie, zaczerwienienie i obrzęk były nieobecne lub łagodne. Ból w miejscu wstrzyknięcia w ocenie badanych opartej na skali wzrokowo-analogowej miał małe nasilenie i wykazywał tendencję do zmniejszania się z czasem.

Objawy pozapiramidowe (EPS)

W badaniach klinicznych produktu leczniczego TREVICTA akatyzyę, dyskinezy, dystonię, parkinsonizm i drżenie zgłaszano odpowiednio u 3,9%; 0,8%; 0,9%; 3,6% i 1,4% badanych.

Objawy pozapiramidowe uwzględniały łącznie następujące zespoły objawów: parkinsonizm (w tym zaburzenia pozapiramidowe, objawy pozapiramidowe, zespoły on-off, chorobę Parkinsona, przełom parkinsonowski, zwiększone wydzielanie śliny, sztywność mięśni szkieletowych, parkinsonizm, ślinienie się, sztywność typu koła zębatego, bradykinezyja, hipokinezyja, maskowata twarz, napięcie mięśni, akinezyja, sztywność karku, sztywność mięśni, chód parkinsonowski, nieprawidłowy odruch gładzisznowy oraz drżenie spoczynkowe w parkinsonizmie), akatyzyja (w tym akatyzyja, niepokój psychoruchowy, hiperkinezyja, zespół niespokojnych nóg), dyskineza (dyskineza, pływawica, zaburzenia ruchu, drganie mięśni, choreoatetoza, atetoza i mioklonia), dystonia (w tym dystonia, skurcz mięśni szyi, emprostotonus, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, uśmiech sardoniczny, tężyczka, wzmożone napięcie mięśni, kręć szyi, mimowolne skurcze mięśni, przykurcze mięśni, kurcz powiek, rotacja gałek ocznych, porażenie języka, skurcz mięśni twarzy, skurcz mięśni krtani, miotonia, opistotonus, skurcz części ustnej gardła, pleurototonus, skurcz języka i szczękocisk) oraz drżenie.

Zwiększenie masy ciała

W długoterminowym randomizowanym badaniu typu *withdrawal study* nietypowe zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w podwójnie ślepej fazie od punktu wyjścia do punktu końcowego stwierdzono u 10% badanych w grupie TREVICTA i u 1% badanych w grupie placebo. Przeciwnie, nietypowe zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ w podwójnie ślepej fazie od punktu wyjścia do punktu końcowego zaobserwowano u 1% badanych w grupie TREVICTA i u 8% badanych w grupie placebo.

Średnie zmiany masy ciała w podwójnie ślepej fazie od punktu wyjścia do punktu końcowego wyniosły +0,94 kg i -1,28 kg odpowiednio dla grup TREVICTA i placebo.

Hiperprolaktynemia

Podczas podwójnie zaślepionej fazy długoterminowego randomizowanego badania typu *withdrawal study* stwierdzano zwiększenie stężeń prolaktyny powyżej normy (>13,13 ng/ml u mężczyzn i >26,72 ng/ml u kobiet) w większym odsetku u kobiet i mężczyzn w grupie TREVICTA niż w grupie placebo (9% vs. 3% i 5% vs. 1%, odpowiednio). W grupie TREVICTA, średnia zmiana w podwójnie ślepej fazie od punktu wyjścia do punktu końcowego wyniosła +2,90 ng/ml u mężczyzn (vs. -10,26 ng/ml w grupie placebo) i +7,48 ng/ml u kobiet (vs. -32,93 ng/ml w grupie placebo). U jednej kobiety (2,4%) w grupie TREVICTA wystąpiło działanie niepożądane – brak miesiączki. W grupie placebo nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego potencjalnie związanego z prolaktyną. U mężczyzn nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych potencjalnie związanych z prolaktyną w obu grupach.

Efekt klasy leków

W związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odstępu QT, niemiarowości komorowe (migotanie komór, tachykardia komorowa), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie krążenia oraz częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*.

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół spodziewane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania są skutkiem nasilenia znanych działań farmakologicznych paliperydonu, tj. senność i sedacja, tachykardia i niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz objawy pozapiramidowe. U pacjentów, którzy przedawkowali przyjmowany doustnie paliperydon zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* oraz migotanie komór. W razie ostrego stanu związanego z przedawkowaniem należy rozważyć możliwość jednoczesnego wpływu różnych leków.

Postępowanie

Oceniając potrzeby terapeutyczne oraz powrót do zdrowia należy uwzględnić przedłużone działanie produktu leczniczego i długi okres półtrwania paliperydonu. Nie ma swoistego antidotum na paliperydon. Należy zastosować doraźne środki zaradcze. Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Należy zapewnić i podtrzymywać drożność dróg oddechowych oraz właściwe

natlenienie i wentylację.

Należy natychmiast rozpocząć obserwację układu sercowo-naczyniowego, w tym stałe monitorowanie EKG w kierunku zaburzeń rytmu. W razie niedociśnienia i zapaści krążeniowej należy wdrożyć odpowiednie leczenie, takie jak dożylnie podawanie płynów i (lub) leków sympatykomimetycznych. W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać leki przeciwcholinergiczne. Należy kontynuować ścisły nadzór i obserwację, aż do ustąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX13

Produkt leczniczy TREVICTA zawiera mieszaninę racemiczną (+) - i (-) -paliperydonu.

Mechanizm działania

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości klasycznych neuroleptyków. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+) - i (-) -paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.

Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, to rzadziej powoduje stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoninowy może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Skuteczność kliniczna

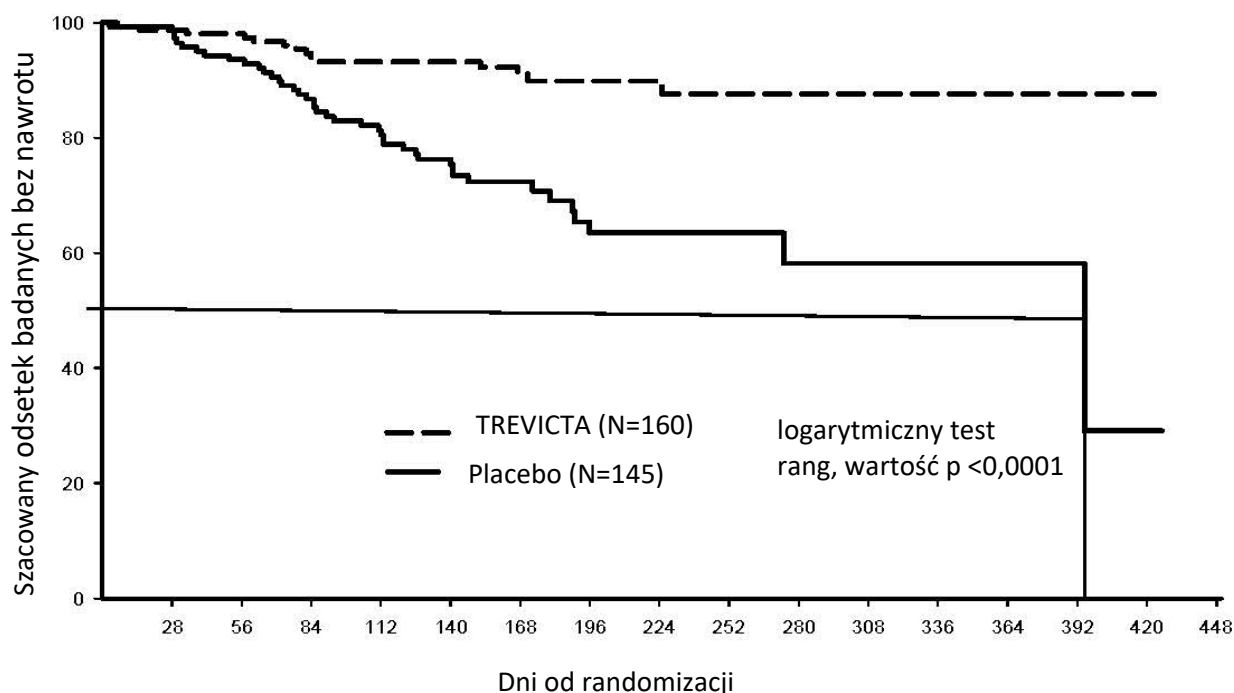
Skuteczność produktu leczniczego TREVICTA w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u ustabilizowanych klinicznie dorosłych pacjentów leczonych przez co najmniej cztery miesiące palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc i u których ostatnie dwa wstrzyknięcia były w tej samej dawce, oceniano w jednym długoterminowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu odstawienia i w jednym długoterminowym, podwójnie zaślepionym, z aktywną grupą kontrolną badaniu typu non-inferiority. W obu badaniach pierwszorzędowy wynik dotyczył nawrotów.

W długoterminowym, randomizowanym badaniu typu *withdrawal study*, 506 dorosłych osób spełniających kryteria schizofrenii wg DSM-IV włączono do otwartej fazy przejściowej i poddano leczeniu zmiennymi dawkami palmitynianu paliperydonu podawanego co 1 miesiąc we wstrzyknięciach do mięśnia naramiennego lub pośladkowego (50-150 mg) przez 17 tygodni (dostosowanie dawki dokonywano w tygodniach 5. i 9.). W sumie 379 osób otrzymało następnie pojedynczą dawkę produktu leczniczego TREVICTA do mięśnia naramiennego lub pośladkowego w trakcie otwartej fazy stabilizacji (dawka była 3,5 razy większa od ostatniej dawki 1-miesięcznego palmitynianu paliperydonu). Osoby, które uznano za stabilne klinicznie na końcu 12-tygodniowej fazy stabilizacji następnie przydzielono losowo w proporcjach 1:1 do grup otrzymujących produkt leczniczy TREVICTA lub placebo w trakcie podwójnie ślepej fazy o zmiennym czasie trwania (dawka produktu leczniczego TREVICTA była taka sama jak ostatnia dawka otrzymana w trakcie fazy stabilizacji; dawka ta nie była zmieniana w trakcie całej podwójnie ślepej fazy). W tym okresie 305 stabilnych objawowo pacjentów przydzielono losowo do grupy kontynuującej leczenie produktem leczniczym TREVICTA (n = 160) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 145) do czasu wystąpienia

nawrotu, przedwczesnego odstawienia lub zakończenia badania. Pierwszorzędową zmienną oceniającą skuteczność był czas do pierwszego nawrotu. Badanie zakończono na podstawie wcześniej zaplanowanej analizy pośredniej przeprowadzonej, gdy zrandomizowano 283 osoby i stwierdzono 42 nawroty.

Jak wykazano w analizie końcowej (n = 305) u 42 osób (29%) w grupie placebo i 14 osób (8,8%) w grupie TREVICTA doszło do nawrotu w czasie podwójnie ślepej próby. Iloraz ryzyka wyniósł 3,81 (95% CI: 2,08; 6,99), co wskazuje na 74% zmniejszenie ryzyka nawrotu podczas stosowania produktu leczniczego TREVICTA w porównaniu do placebo. Na wykresie 1. pokazano krzywą Kaplana-Meiera czasu do nawrotu wg grup terapeutycznych. Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę (p <0,0001) pomiędzy obiema grupami dotyczącą czasu do nawrotu na korzyść produktu TREVICTA. Czas do nawrotu w grupie otrzymującej placebo (mediana 395 dni) był znamiennej krótszy niż w grupie otrzymującej produkt leczniczy TREVICTA (nie można było wyliczyć mediany ze względu na mały odsetek pacjentów z nawrotem [8,8%]).

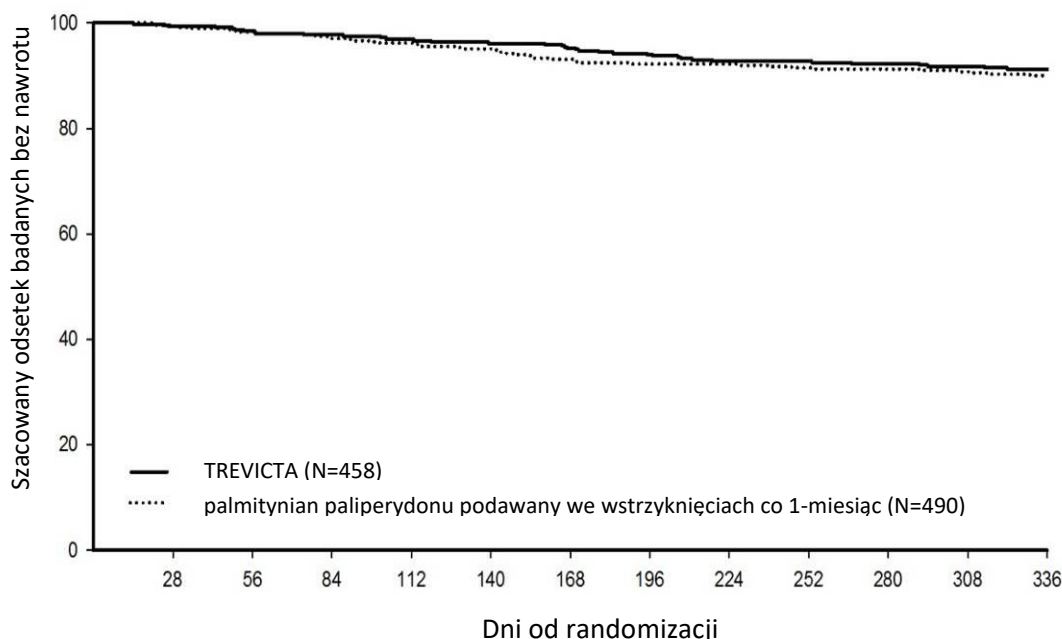
Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca czas do nawrotu — analiza końcowa



W badaniu typu non-inferiority 1429 osób w ostrym stanie (wyjściowa średnia punktacja całkowitej skali PANSS: 85,7) spełniających kryteria schizofrenii wg DSM-IV włączono do otwartej fazy badania i poddano leczeniu palmitynianem paliperydonu podawanym co 1 miesiąc we wstrzyknięciach przez 17 tygodni. Dawka mogła być dostosowywana (np., 50 mg, 75 mg, 100 mg, lub 150 mg) w tygodniach 5. i 9. a iniekcje mogły być podawane do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Spośród osób, które spełniły kryteria randomizacji w tygodniach 14. i 17., 1016 badanych przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grupy kontynuującej leczenie palmitynianem paliperydonu podawanym co 1 miesiąc we wstrzyknięciach, lub grupy przestawionej na leczenie produktem leczniczym TREVICTA w dawce 3,5 razy większej od dawki 1-miesięcznego palmitynianu paliperydonu z tygodnia 9. i 13.; faza ta trwała 48 tygodni. Aby spełnić warunki zaślepienia, osoby otrzymujące produkt leczniczy TREVICTA raz na 3 miesiące otrzymywały w pozostałych miesiącach placebo w iniekcjach. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez nawrotu na końcu 48-tygodniowej podwójnie ślepej fazy w oparciu o analizę Kaplana-Meiera z 48 tygodni (TREVICTA: 91,2%; palmitynian paliperydonu podawany co 1 miesiąc: 90,0%). Nie można było oszacować mediany czasu do nawrotu w żadnej z grup ze względu na małą liczbę osób badanych z nawrotem. Różnica (95% CI) pomiędzy badanymi grupami wyniosła 1,2% (-2,7%, 5,1%), spełniając warunek non-inferiority oparty na marginesie -10%. W związku z tym można stwierdzić, że produkt leczniczy TREVICTA nie był mniej skuteczny od palmitynianu paliperydonu podawanego co 1 miesiąc. Poprawa funkcjonowania oceniana w skali funkcjonowania indywidualnego i społecznego (ang. *Personal and Social Performance scale*, PSP),

którą zaobserwowano podczas otwartej fazy stabilizacji, utrzymywała się w obu grupach terapeutycznych podczas podwójnie ślepej fazy.

Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera czasu do nawrotu porównująca produkt leczniczy TREVICTA i palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1-miesiąc



Wyniki skuteczności były spójne w podgrupach populacyjnych (płeć, wiek i rasa) w obu badaniach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TREVICTA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze schizofrenią. (Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Z powodu bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, palmitynian paliperydonu po wstrzyknięciu domięśniowo rozpuszcza się powoli, zanim zostanie zhydrolizowany do paliperydonu i wchłonięty do krążenia ustrojowego. Uwalnianie substancji czynnej rozpoczyna się w dniu 1. i trwa przez co najmniej 18 miesięcy.

Dane przedstawione w tym rozdziale opierają się na analizie farmakokinetyki populacyjnej. Po wstrzyknięciu domięśniowo pojedynczych dawek produktu leczniczego TREVICTA stężenia w osoczu stopniowo zwiększają się, by osiągnąć C_{max} z medianą T_{max} wynoszącą 30-33 dni. Po wstrzyknięciu domięśniowo dawek od 175-525 mg produktu leczniczego TREVICTA do mięśnia naramiennego stwierdzano C_{max} o około 11-12% większe w porównaniu do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego. Profil uwalniania i schemat dawkowania produktu leczniczego TREVICTA umożliwia utrzymanie stężeń terapeutycznych. Całkowita ekspozycja na paliperydon po podaniu produktu leczniczego TREVICTA była proporcjonalna do dawki w zakresie 175-525 mg i blisko proporcjonalna do dawki pod względem C_{max} . Średnia proporcja stężenia maksymalnego do stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym dla produktu leczniczego TREVICTA wyniosła 1,6 po podaniu do mięśnia pośladkowego i 1,7 po podaniu do mięśnia naramiennego.

Wiązanie mieszaniny racemicznej paliperydonu przez białka osocza wynosi 74%.

Po podaniu palmitynianu paliperydonu enancjomery (+) i (-) paliperydonu przechodzą przemianę wzajemną, osiągając stosunek (+) do (-) wartości AUC wynoszący około 1,7-1,8.

Metabolizm i eliminacja

W badaniu z podaniem doustnym paliperydonu o natychmiastowym uwalnianiu znakowanego węglem radioaktywnym ¹⁴C tydzień po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg natychmiast uwalnianego ¹⁴C-paliperydonu 59% dawki było wydalane w postaci niezmienionej z moczem, co oznacza, że paliperydon nie podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu. Około 80% podanej dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w moczu, a 11% w kale. Zidentyfikowano *in vivo* cztery szlaki metaboliczne, z których żaden nie odpowiadał za metabolizm więcej niż 10% dawki: dealkilację, hydroksylację, dehydrogenację i odłączenie benzyzoksazolu. Chociaż wyniki badań *in vitro* sugerowały, że w metabolizmie paliperydonu mogą uczestniczyć izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4, w badaniach *in vivo* nie uzyskano dowodów na to, że odgrywają one istotną rolę w metabolizmie paliperydonu. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak dostrzegalnej różnicy klirensu paliperydonu po podaniu doustnym tego leku między osobami intensywnie i słabo metabolizującymi substraty CYP2D6. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że paliperydon nie hamuje w znaczącym stopniu metabolizmu leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5.

Badania *in vitro* wykazały, że paliperydon jest substratem P-gp i w dużych stężeniach słabym inhibitorem P-gp. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane; brak danych *in vivo*.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, mediana pozornego okresu półtrwania paliperydonu po podaniu produktu leczniczego TREVICTA w dawce z zakresu 175-525 mg wynosiła od 84 do 95 dni po iniekcjach do mięśnia naramiennego i od 118 do 139 dni po iniekcjach do mięśnia pośladkowego.

Porównanie iniekcji długodziałającego palmitynianu paliperydonu podawanego co 3 miesiące do innych postaci paliperydonu

Produkt leczniczy TREVICTA opracowano w taki sposób, że dostarcza paliperydon przez 3 miesiące, podczas gdy palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc dostarcza paliperydon przez miesiąc. Po podaniu produktu leczniczego TREVICTA w dawkach 3,5 razy większych niż odpowiadająca im dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (patrz punkt 4.2), ekspozycja na paliperydon była podobna do tej uzyskanej po podaniu odpowiadającej im dawki paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, jak również odpowiadających im dawek paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanych raz na dobę. Zakres ekspozycji na produkt leczniczy TREVICTA mieści się w zakresie ekspozycji zatwierdzonych mocy paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Zaburzenia czynności wątroby

Paliperydon nie podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie. Chociaż nie badano stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu doustnie podawanego paliperydonu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), stężenia wolnego paliperydonu w osoczu były podobne do stężeń u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań paliperydonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego TREVICTA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zbadano skutki podawania doustnego

pojedynczej dawki paliperydonu wynoszącej 3 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z różną czynnością nerek. Eliminacja paliperydonu zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem szacunkowego klirensu kreatyniny. Całkowity klirens paliperydonu był zmniejszony o średnio 32% u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl = 50$ do <80 ml/min), o 64% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ($CrCl = 30$ do <50 ml/min) i 71% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek ($CrCl = 10$ do <30 ml/min), co odpowiada odpowiednio 1,5; 2,6 i 4,8-krotnemu średniemu wzrostowi ekspozycji (AUC_{inf}) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała różnic zależnych od wieku.

Wskaźnik masy ciała (BMI)/Masa ciała

Stwierdzono mniejsze C_{max} u osób z nadwagą i otyłością. W pozornym stanie stacjonarnym podczas stosowania produktu leczniczego TREVICTA minimalne stężenia były podobne u osób z prawidłową masą ciała, z nadwagą i u osób otyłych.

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała różnic zależnych od rasy.

Płeć

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała różnic zależnych od płci.

Palenie tytoniu

Na podstawie wyników badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że paliperydon nie jest substratem dla izoenzymu CYP1A2; palenie tytoniu nie powinno mieć zatem wpływu na farmakokinetykę paliperydonu. Nie oceniono wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę produktu leczniczego TREVICTA. Analiza farmakokinetyki populacyjnej na podstawie danych z badań doustnego paliperydonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ujawniła nieznacznie mniejszą ekspozycję na paliperydon u osób palących w porównaniu do osób niepalących. Jest mało prawdopodobne, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu domięśniowym palmitynianu paliperydonu (podawanie co 1 miesiąc) oraz doustnym paliperydonu u szczurów i psów wykazały skutki głównie farmakologiczne, takie jak sedacja i efekty związane z działaniem prolaktyny na gruczoły sutkowe i narządy płciowe. U zwierząt, którym podawano palmitynian paliperydonu, zaobserwowano reakcję zapalną w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego. Sporadycznie tworzył się ropień.

W badaniach reprodukcji u szczurów z zastosowaniem rysperydonu podawanego doustnie, który u szczurów i ludzi jest w znacznym stopniu przekształcany do paliperydonu, obserwowano niepożądane działania na masę urodzeniową i przeżywalność potomstwa. Po domięśniowym podaniu palmitynianu paliperydonu ciężarnym samicom szczurów w dawkach do 160 mg/kg/dobę łącznie, co odpowiada 2,2-krotności poziomu ekspozycji u ludzi dla maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 525 mg, nie zaobserwowano embriotoksyczności ani wad rozwojowych. Po podaniu ciężarnym zwierzętom innych antagonistów dopaminy wystąpił negatywny wpływ na zdolność uczenia się i rozwój motoryczny potomstwa.

Palmitynian paliperydonu oraz paliperydon nie wykazują działania genotoksycznego. W badaniach działania rakotwórczego doustnie podanego rysperydonu u szczurów i myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej (myszy), hormonalnie

czynnych gruczolaków trzustki (szczury) i gruczolaków gruczołu sutkowego (u obu gatunków). Potencjał rakotwórczy podawanego domięśniowo palmitynianu paliperydonu oceniono u szczurów. Badania wykazały statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka gruczołu sutkowego u samic szczurów po dawkach 10, 30 i 60 mg/kg mc./miesiąc. U samców szczurów wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i nowotworów złośliwych gruczołu sutkowego po dawkach 30 i 60 mg/kg mc./miesiąc, co odpowiada 0,6- oraz 1,2-krotności poziomu ekspozycji po zalecanej u ludzi maksymalnej dawce, wynoszącej 525 mg. Guzy te mogą być związane z przedłużonym antagonizmem receptorów D2 oraz hiperprolaktynemią. Znaczenie tych wyników badań dotyczących guzów u gryzoni w odniesieniu do ryzyka u ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Glikol polietylenowy 4000
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

175 ml

0,88 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (z kopolimeru cykloolefinowego) z ogranicznikiem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem z bromobutyli oraz cienkościenne igły z zabezpieczeniem 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 22G 1 cal (0,72 mm x 25,4 mm).

263 ml

1,32 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (z kopolimeru cykloolefinowego) z ogranicznikiem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem z bromobutyli oraz cienkościenne igły z zabezpieczeniem 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 22G 1 cal (0,72 mm x 25,4 mm).

350 ml

1,75 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (z kopolimeru cykloolefinowego) z ogranicznikiem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem z bromobutyli oraz cienkościenne igły z zabezpieczeniem 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 22G 1 cal (0,72 mm x 25,4 mm).

525 ml

2,63 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (z kopolimeru cykloolefinowego) z ogranicznikiem tłoka, zabezpieczeniem i kapturkiem z bromobutyli oraz cienkościenne igły z zabezpieczeniem 22G 1,5 cala (0,72 mm x 38,1 mm) i 22G 1 cal (0,72 mm x 25,4 mm).

Wielkość opakowania:

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę i 2 igły.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pełne instrukcje dotyczące stosowania i postępowania z produktem leczniczym TREVICTA znajdują się w Ulotce dołączonej do opakowania (Patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 grudzień 2014
Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.05.2023

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.