SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TREVICTA 175 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
TREVICTA 263 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
TREVICTA 350 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
TREVICTA 525 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

175 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 273 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 175 mg paliperidon, in 0,88 ml.

263 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 410 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 263 mg paliperidon, in 1,32 ml.

350 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 546 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 350 mg paliperidon, in 1,75 ml.

525 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 819 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 525 mg paliperidon, in 2,63 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.
De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TREVICTA, een driemaandelijkse injectie, is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die klinisch stabiel zijn op de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (bij voorkeur gedurende vier maanden of langer) en die geen dosisaanpassing nodig hebben, kunnen overgeschakeld worden op de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie.

TREVICTA dient te worden gestart op het moment van de volgende geplande dosis van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (± 7 dagen). De dosis van TREVICTA dient te worden gebaseerd op de voorgaande dosis van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, vermenigvuldigd met een factor 3,5, zoals is weergegeven in de volgende tabel.

Doses van TREVICTA voor patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie

Bij een laatste dosis van de éénmaandelijkse injectie met paliperidonpalmitaat van	Start TREVICTA in de volgende dosis
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Er is geen equivalente dosis van TREVICTA voor de dosis van 25 mg van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, aangezien deze niet is onderzocht.

Na de initiële dosis van TREVICTA, dient TREVICTA te worden toegediend via een intramusculaire injectie eenmaal per 3 maanden (± 2 weken, zie ook de paragraaf Gemiste dosis).

Indien nodig kan de dosis van TREVICTA elke 3 maanden worden aangepast met verhogingen binnen het bereik van 175 mg tot 525 mg, afhankelijk van de individuele verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de patiënt. Door de langdurige werking van TREVICTA kan de reactie van de patiënt op een dosisaanpassing gedurende enkele maanden onduidelijk zijn (zie rubriek 5.2). Indien de patiënt symptomen blijft vertonen, dienen deze te worden behandeld volgens de gangbare klinische praktijk.

Overschakelen van andere antipsychotica
Patiënten dienen niet direct overgeschakeld te worden vanaf andere antipsychotica, omdat de driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie alleen dient te worden opgestart nadat de patiënt is gestabiliseerd op de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie.

Overschakelen van TREVICTA naar andere antipsychotica
Als met TREVICTA wordt gestopt, moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte.

Overschakelen van TREVICTA naar de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie
Om over te schakelen van TREVICTA naar de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie dient de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie te worden toegediend op het moment dat de volgende dosis TREVICTA toegediend had moeten worden, in een dosis die een factor 3,5 lager is, zoals te zien is in de volgende tabel. De startdosering zoals beschreven in de voorschriftinformatie van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie is niet vereist. Vervolgens dient men door te gaan met de toediening van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie met intervallen van een maand, zoals is beschreven in de voorschriftinformatie hiervan.

Doses van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie voor patiënten die overschakelen van TREVICTA

Bij een laatste dosis van TREVICTA van	Start de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie 3 maanden later met de volgende dosis
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Overschakelen van TREVICTA naar dagelijks oraal paliperidon in tabletten met verlengde afgifte
Om over te schakelen van TREVICTA naar paliperidon tabletten met verlengde afgifte dient de dagelijkse toediening van de paliperidon tabletten met verlengde afgifte te worden begonnen 3 maanden na de laatste toediening van TREVICTA en dient de behandeling te worden voortgezet met paliperidon tabletten met verlengde afgifte zoals beschreven in de tabel hieronder. De volgende tabel verschaft aanbevolen dosisconversieschema's om te zorgen dat patiënten die eerder stabiel waren op verschillende doses van TREVICTA een vergelijkbare blootstelling aan paliperidon zullen krijgen met de paliperidon tabletten met verlengde afgifte.

Doses van paliperidon tabletten met verlengde afgifte voor patiënten die overschakelen van TREVICTA*

Laatste dosis TREVICTA (week 0)	Weeknummer na de laatste dosis TREVICTA		
	Week 12 tot en met week 18	Week 19 tot en met week 24	Week 25 en verder
	Dagelijkse dosis paliperidon tabletten met verlengde afgifte		
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 doses van eenmaaldaagse paliperidon tabletten met verlengde afgifte dienen te worden afgestemd op de individuele patiënt, rekening houdend met variabelen zoals de redenen voor het overschakelen, de reactie op eerdere behandeling met paliperidon, de ernst van psychotische symptomen, en/of de aanleg voor bijwerkingen.

Gemiste dosis

Toedieningsperiode
TREVICTA dient eenmaal per 3 maanden te worden geïnjecteerd. Om te vermijden dat een toediening van TREVICTA wordt gemist, kan de injectie maximaal 2 weken vóór of na het tijdstip van 3 maanden aan de patiënt worden toegediend.

Gemiste doses

Als een geplande toediening is gemist en de tijd sinds de laatste injectie is	Actie
> 3½ maand tot maximaal 4 maanden	Dien de injectie zo spoedig mogelijk toe en begin vervolgens opnieuw met een injectieschema van eens per 3 maanden.
4 maanden tot 9 maanden	Gebruik het aanbevolen hervattingsschema in de tabel hieronder.
> 9 maanden	Hervat de behandeling met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie zoals beschreven in de voorschriftinformatie van dat product. TREVICTA kan dan worden hervat nadat de patiënt adequaat is behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, bij voorkeur gedurende vier maanden of langer.

Aanbevolen hervattingsschema na onderbreking van TREVICTA gedurende 4 maanden tot 9 maanden

Bij een laatste dosis van TREVICTA van	Dien de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie toe, twee toedieningen met één week ertussen (in de deltaspier)		Dien vervolgens TREVICTA toe (in de delta[a]- of de bilspier)
	Dag 1	Dag 8	1 maand na 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] Zie voor de keuze van de naald voor injectie in de deltaspier op basis van het lichaamsgewicht ook *Informatie bedoeld voor medische beroepsbeoefenaren of hulpverleners in de gezondheidszorg*.

Speciale populaties

Ouderen
De werkzaamheid en veiligheid bij ouderen > 65 jaar zijn niet vastgesteld.

In het algemeen is de aanbevolen dosering TREVICTA voor oudere patiënten met een normale nierfunctie dezelfde als voor jongere volwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, dient men *Nierinsufficiëntie* hieronder te raadplegen voor de dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie
TREVICTA is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min), dient de dosis te worden aangepast en de patiënt te worden gestabiliseerd met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, en daarna te worden overgezet op TREVICTA.

TREVICTA wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min).

Leverinsufficiëntie
TREVICTA is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van de ervaringen met oraal paliperidon is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid geboden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van TREVICTA bij kinderen en adolescenten < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

TREVICTA is uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik. Het mag niet via een andere route worden toegediend. Elke injectie mag alleen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend, waarbij de volledige dosis in één enkele injectie moet worden toegediend. De dosis moet langzaam, diep in de delta- of de bilspier worden geïnjecteerd. Overschakelen van de bilspier naar de deltaspier (en *vice versa*) dient te worden overwogen voor de volgende injectie als er ongemak optreedt op de plaats van de injectie (zie rubriek 4.8).

TREVICTA mag alleen worden toegediend met gebruik van de dunwandige naalden die in de TREVICTA-verpakking worden meegeleverd. Naalden uit de verpakking van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie of andere commercieel verkrijgbare naalden mogen bij de toediening van TREVICTA niet worden gebruikt (zie *Informatie bedoeld voor medische beroepsbeoefenaren of hulpverleners in de gezondheidszorg)*.

De inhoud van de voorgevulde spuit dient voor de toediening visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring. **Het is belangrijk de spuit minstens 15 seconden krachtig te schudden, met de punt naar boven en met een losse pols, om een homogene suspensie te garanderen. TREVICTA dient binnen 5 minuten na het schudden te worden toegediend.** Als er tot de injectie meer dan 5 minuten zijn verstreken, schud dan nogmaals krachtig gedurende minstens 15 seconden om het geneesmiddel opnieuw in suspensie te brengen. (Zie *Informatie bedoeld voor medische beroepsbeoefenaren of hulpverleners in de gezondheidszorg*).

Toediening in de deltaspier
De geschikte naald voor toediening van TREVICTA in de deltaspier wordt bepaald door het gewicht van de patiënt.

- Voor patiënten ≥ 90 kg dient de dunwandige 1½ inch, 22 gauge naald (0,72 mm x 38,1 mm) te worden gebruikt.
- Voor patiënten < 90 kg dient de dunwandige 1 inch, 22 gauge naald (0,72 mm x 25,4 mm) te worden gebruikt.

De injectie dient te worden gegeven in het midden van de deltaspier. De injecties in de deltaspier moeten afwisselend in de linker- en rechterdeltaspier worden toegediend.

Toediening in de bilspier
De naald die moet worden gebruikt voor toediening van TREVICTA in de bilspier is de dunwandige 1½ inch, 22 gauge naald (0,72 mm x 38,1 mm), ongeacht het lichaamsgewicht. Toediening dient te gebeuren in het bovenste buitenste kwadrant van de bilspier. De injecties in de bilspier moeten afwisselend in de linker- en rechterbilspier worden toegediend.

Onvolledige toediening
Om onvolledige toediening van TREVICTA te voorkomen, moet de voorgevulde spuit gedurende minstens 15 seconden krachtig worden geschud binnen 5 minuten voor de toediening om zeker te zijn van een homogene suspensie (zie *Informatie bedoeld voor medische beroepsbeoefenaren of hulpverleners in de gezondheidszorg*).

In het geval van een onvolledig geïnjecteerde dosis mag de resterende dosis in de spuit echter niet alsnog geïnjecteerd worden en mag er ook geen andere dosis worden gegeven, aangezien het moeilijk is om de hoeveelheid van de feitelijk toegediende dosis in te schatten. De patiënt dient nauwlettend te worden gemonitord en behandeld als klinisch aangewezen tot de volgende geplande driemaandelijkse injectie van TREVICTA.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor risperidon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten die in een acute geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

TREVICTA mag niet worden gebruikt om een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt verondersteld dat ze het QT-interval verlengen.

Maligne neurolepticasyndroom

Optreden van het maligne neurolepticasyndroom (MNS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serumcreatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere klinische tekenen kunnen myoglobinurie (rabdomyolyse) en acuut nierfalen omvatten. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS moet het gebruik van paliperidon worden stopgezet. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van TREVICTA.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met dopaminereceptor-antagonistische eigenschappen worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als zich tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient men te overwegen het gebruik van alle antipsychotica, inclusief paliperidon, te staken. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van TREVICTA.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die tegelijkertijd psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Met paliperidon zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC's) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden en het stoppen van TREVICTA dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC's in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen onmiddellijk te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < 1 x 10^9/l) moeten stoppen met TREVICTA en hun aantal WBC's laten controleren tot herstel ervan. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van TREVICTA.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, zelfs bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes, met onder andere diabetisch coma en ketoacidose, zijn tijdens behandeling met paliperidon gemeld. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met TREVICTA dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.

Gewichtstoename

Bij het gebruik van TREVICTA is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

Gebruik bij patiënten met prolactine-afhankelijke tumoren

Onderzoek met weefselkweek suggereert dat celgroei in humane borsttumoren kan worden gestimuleerd door prolactine. Hoewel klinische en epidemiologische studies tot op heden geen duidelijk verband hebben aangetoond met de toediening van antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande tumor die mogelijk prolactineafhankelijk is.

Orthostatische hypotensie

Door de alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij sommige patiënten. In de klinische studies met TREVICTA meldde 0,3% van de deelnemers een bijwerking gerelateerd aan orthostatische hypotensie. TREVICTA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of -ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Epileptische aanvallen

TREVICTA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of die andere aandoeningen hebben die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.

Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voor patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 50 ml/min tot < 80 ml/min), dient de dosis te worden aangepast en de patiënt te worden gestabiliseerd met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie en vervolgens overgezet te worden op TREVICTA. TREVICTA wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min). (Zie de rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien paliperidon bij deze patiënten wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

Ouderen met dementie

TREVICTA is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. TREVICTA wordt niet aanbevolen voor het behandelen van oudere patiënten met dementie vanwege een verhoogd risico van algehele mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen.

Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon die hieronder wordt besproken eveneens van toepassing is voor paliperidon.

Algehele mortaliteit
In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische studies hadden oudere patiënten met dementie die met andere atypische antipsychotica werden behandeld, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met degenen die met placebo werden behandeld. Bij de patiënten die met risperidon werden behandeld was de mortaliteit 4%, ten opzichte van 3,1% bij placebo.

Cerebrovasculaire bijwerkingen
In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met sommige atypische antipsychotica, waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine, bij patiënten met dementie werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien. Het mechanisme dat leidt tot dit verhoogde risico is niet bekend.

Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze TREVICTA voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met Lewy-body-dementie (LBD), aangezien er bij beide groepen patiënten een verhoogd risico voor het maligne neurolepticasyndroom en een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kan bestaan. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich, naast de extrapiramidale symptomen, ook uiten als verwarring, verminderd bewustzijn of verlaagde waakzaamheid, of een instabiele houding waarbij de patiënt veel valt.

Priapisme

Van antipsychotica met alfa-adrenerge blokkerende effecten (waaronder paliperidon) is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 4 uur over is.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Bij antipsychotica wordt een verstoring gezien in het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen. De nodige voorzorg wordt aanbevolen als TREVICTA wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals bij zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreem hoge temperaturen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

Veneuze trombo-embolie

Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met TREVICTA worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

Anti-emetisch effect

In preklinische studies met paliperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en signalen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor, maskeren.

Toediening

Voorzichtigheid is geboden om een onbedoelde injectie van TREVICTA in een bloedvat te vermijden.

Intraoperatief *Floppy Iris*-Syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, zoals TREVICTA, is het intraoperatief *floppy iris*-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na deze operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet

vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van TREVICTA in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse-IA-antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse-III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol), bepaalde antihistaminica, bepaalde antibiotica (bijv. fluorochinolonen), enkele andere antipsychotica en bepaalde middelen tegen malaria (bijv. mefloquine). Deze lijst is indicatief en niet volledig.

Mogelijke effecten van TREVICTA op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P-450 iso-enzymen.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn om TREVICTA te gebruiken in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opioïden, enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt, in het bijzonder bij patiënten in een terminaal stadium van de ziekte van Parkinson, dient van beide behandelingen de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Aangezien paliperidon orthostatische hypotensie kan induceren (zie rubriek 4.4), kan een versterkt effect optreden als TREVICTA wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar effect bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon in combinatie gebruikt wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen (zoals fenothiazines of butyrofenonen, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine, enz.)

Gelijktijdige toediening van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte bij steady-state (12 mg eenmaal daags) met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2.000 mg eenmaal daags) had geen effect op de *steady-state* farmacokinetische eigenschappen van valproaat.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de interactie tussen TREVICTA en lithium, maar een farmacokinetische interactie is onwaarschijnlijk.

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op TREVICTA

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken kunnen zijn bij het metabolisme van paliperidon, maar er zijn geen aanwijzingen (noch *in vitro,* noch *in vivo*) dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Bij gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon.

De gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met verlengde werking eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde *steady-state* maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige inname van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van carbamazepine dient de dosis van TREVICTA opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verhoogd. Anderzijds dient bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van TREVICTA eveneens opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verlaagd. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van TREVICTA.

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis met een orale paliperidontablet van 12 mg met verlengde afgifte met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer 50% in C_{max} en AUC van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde orale absorptie. Aangezien er geen effect op de systemische klaring werd gezien, wordt geen klinisch significante interactie verwacht tussen valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte en TREVICTA intramusculaire injectie. Deze interactie is niet met TREVICTA onderzocht.

Gelijktijdig gebruik van TREVICTA met risperidon of met oraal paliperidon

Aangezien paliperidon de belangrijkste actieve metaboliet is van risperidon, is voorzichtigheid geboden wanneer TREVICTA samen met risperidon of met oraal paliperidon wordt toegediend gedurende langere tijd. De veiligheidsgegevens met betrekking tot het gelijktijdig gebruik van TREVICTA met andere antipsychotica zijn beperkt.

Gelijktijdig gebruik van TREVICTA met psychostimulantia

Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met paliperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat en oraal toegediend paliperidon bleken niet teratogeen in studies bij dieren, maar er werden andere vormen van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan paliperidon, lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. TREVICTA dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk nodig is.

Aangezien paliperidon in plasma is gedetecteerd tot 18 maanden na een eenmalige dosis TREVICTA, dient men rekening te houden met de langdurige werking van TREVICTA. Blootstelling van de moeder aan TREVICTA toegediend voor en tijdens de zwangerschap kan leiden tot bijwerkingen bij de pasgeboren baby.

Borstvoeding

Wanneer een therapeutische dosis wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, wordt paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind waarschijnlijk zijn. Aangezien paliperidon in plasma is gedetecteerd tot 18 maanden na toediening van een eenmalige dosis TREVICTA, dient men rekening te houden met de langdurige werking van TREVICTA. Kinderen die borstvoeding krijgen kunnen risico lopen, zelfs door toediening van TREVICTA lang voor het borstvoeden. TREVICTA dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Paliperidon kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, zoals sedatie, somnolentie, syncope, wazig zien (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden of geen machines te bedienen totdat bekend is hoe zij reageren op TREVICTA.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen, gemeld bij ≥ 5% van de patiënten, in twee dubbelblinde gecontroleerde klinische studies met TREVICTA waren gewicht verhoogd, bovenste luchtweginfectie, angst, hoofdpijn, insomnia en injectieplaatsreactie.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden alle gerapporteerd tijdens gebruik van paliperidon, waarbij de frequentiecategorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met paliperidonpalmitaat. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: *zeer vaak* (≥1/10); *vaak* (≥1/100 tot <1/10); *soms* (≥1/1.000 tot <1/100); *zelden* (≥1/10.000 tot <1/1.000); *zeer zelden* (<1/10.000); en *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	**Bijwerkingen**				
	Frequentie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**[a]
Infecties en parasitaire aandoeningen		bovensteluchtweginfectie, urineweginfectie, influenza	pneumonie, bronchitis, luchtweginfectie, sinusitis, cystitis, oorinfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis,subcutaan abces	ooginfectie, acarodermatitis,	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			witte bloedcellen verlaagd, anemie	neutropenie, trombocytopenie, eosinofielentelling verhoogd	agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid		anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen		hyperprolactinemie[b]		antidiuretisch hormoonsecretie-deficiëntie, glucose in urine	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		hyperglykemie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus[d], hyperinsulinemie, gestimuleerde eetlust, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd, bloed cholesterol verhoogd	diabetische ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie	waterintoxicatie

Psychische stoornissen	Insomnia[e]	agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, manie, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, verwarde toestand, somnambulisme, afgestompt affect, anorgasmie	slaapgerelateerde eetstoornis
Zenuwstelselaandoeningen		parkinsonisme[c], acathisie[c], sedatie/ somnolentie, dystonie[c], duizeligheid, dyskinesie[c], tremor, hoofdpijn	tardieve dyskinesie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid houdingsafhankelijk, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie[e], evenwichts-stoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van hoofd	diabetisch coma
Oogaandoeningen			gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegings-afwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	*floppy iris*-syndroom (intraoperatief)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn		
Hartaandoeningen		tachycardie	atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, posturele orthostatische tachycardie-syndroom, bradycardie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriale fibrillatie, sinusaritmie	
Bloedvataandoeningen		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie	longembolie, veneuze trombose, overmatig blozen	ischemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		hoest, neuscongestie	dyspneu, faryngolaryngeale pijn, bloedneus	slaapapneu-syndroom, longstuwing, luchtwegcongestie, ratelgeluiden, piepen	hyperventilatie, aspiratie-pneumonie, dysfonie
Maagdarmstelselaandoeningen		abdominale pijn, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, tandpijn	abdominaal ongemak, gastro-enteritis, dysfagie, droge mond, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, fecale incontinentie, fecaloom, cheilitis	ileus
Lever- en galaandoeningen		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd		geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen			urticaria, pruritus, rash, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, acne	geneesmiddeleneruptie, hyperkeratose, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	Stevens-Johnson- syndroom/toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, huidverkleuring,
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, spierzwakte	rabdomyolyse, gewrichtszwelling	houding afwijkend
Nier- en urinewegaandoeningen			urine-incontinentie, pollakisurie, dysurie	urineretentie	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					geneesmiddelontwenningsverschijnselensyndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstel-sel- en borstaandoeningen		amenorroe	erectiele disfunctie, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis[e], gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, borstpijn	priapisme, gevoelige borsten, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		pyrexie, asthenie, vermoeidheid, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, oedeem[e], lichaams-temperatuur verhoogd, gangafwijking, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise, induratie	hypothermie, koude rillingen, dorst, geneesmiddel-ontwenningsverschijnselensyndroom, injectieplaatsabces, injectieplaats-cellulitis, injectieplaatscyste, injectieplaats-hematoom	lichaamstemperatuur verlaagd, injectieplaatsnecrose, injectieplaatsulcus
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			vallen		

[a] De frequentie van bijwerkingen is gekwalificeerd als 'niet bekend', omdat ze niet werden waargenomen in klinische studies met paliperidonpalmitaat. Ze zijn afgeleid van ofwel spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie niet kan worden vastgesteld, ofwel van gegevens van klinische studies met en/of postmarketingmeldingen van risperidon (alle formuleringen) of oraal paliperidon.
[b] Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.
[c] Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.
[d] In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,32% van de personen die behandeld werden met éénmaandelijkse injecties met paliperidonpalmitaat, tegenover 0,39% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,65% bij alle personen behandeld met éénmaandelijkse injecties met paliperidonpalmitaat.
[e] **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem; **Menstruatiestoornis omvat:** verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injecteerbare formuleringen) relevant voor elkaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reactie
Bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon konden verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld na injectie met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats
In klinische studies met TREVICTA meldde 5,3% van de deelnemers een toedieningsplaatsreactie. Geen van deze voorvallen was ernstig of leidde tot stoppen. Op basis van de beoordeling door de onderzoekers waren induratie, roodheid en zwelling bij ≥ 95% van de beoordelingen afwezig of mild. De pijn op de injectieplaats beoordeeld door de patiënt, met behulp van een visuele analoge schaal, was gering en nam in de loop van de tijd in intensiteit af.

Extrapiramidale symptomen (EPS)
In de klinische studies met TREVICTA werden acathisie, dyskinesie, dystonie, parkinsonisme en tremor gemeld bij respectievelijk 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% en 1,4% van de deelnemers.

Extrapiramidale symptomen (EPS) omvatten een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat extrapiramidale stoornis, extrapiramidale symptomen, aan-uit-fenomeen, ziekte van Parkinson, parkinsoncrisis, speekselhypersecretie, skeletspierstijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradfenomeen, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, gespannen spieren, akinesie, nekstijfheid, spierrigiditeit, parkinsonachtige gang, abnormale glabellareflex en parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless legs-syndroom), dyskinesie (dyskinesie, chorea, bewegingsstoornis, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, cervicaal spasme, emprosthotonus, oculogyrische crisis, oromandibulaire dystonie, risus sardonicus, tetanie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor.

Gewichtstoename
In de langlopende gerandomiseerde discontinueringsstudie werd voor 10% van de personen in de TREVICTA-groep en 1% van de personen in de placebogroep een ongewone toename in lichaamsgewicht van ≥ 7% van de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt gemeld. Daarentegen werd een ongewone afname in lichaamsgewicht (≥ 7%) van de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt gemeld voor 1% van de personen in de TREVICTA-groep en 8% van de personen in de placebogroep. De gemiddelde veranderingen in lichaamsgewicht van de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt waren respectievelijk +0,94 kg voor de TREVICTA-groep en -1,28 kg voor de placebogroep.

Hyperprolactinemie
Tijdens de dubbelblinde fase van de langlopende gerandomiseerde discontinueringsstudie werden bij een hoger percentage mannen en vrouwen in de TREVICTA-groep dan in de placebogroep verhogingen van prolactine tot boven het referentiebereik (> 13,13 ng/ml bij mannen en > 26,72 ng/ml bij vrouwen) opgemerkt (respectievelijk 9% vs. 3% en 5% vs. 1%). In de TREVICTA-groep was de gemiddelde verandering van de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt +2,90 ng/ml bij mannen (vs. -10,26 ng/ml in de placebogroep) en +7,48 ng/ml bij vrouwen (vs. -32,93 ng/ml in de placebogroep). Eén vrouw (2,4%) in de TREVICTA-groep had de bijwerking amenorroe, terwijl er geen mogelijk prolactinegerelateerde bijwerkingen werden opgemerkt bij vrouwen in de placebogroep. In geen van beide groepen waren er mogelijk prolactinegerelateerde bijwerkingen bij mannen.

Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrillatie, ventriculaire tachycardie), plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes kunnen optreden met antipsychotica.

Gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose, zijn gemeld met antipsychotica (frequentie niet bekend).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen een overdreven uiting van de bekende effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventrikelfibrillatie zijn gemeld bij een patiënt na een overdosering met oraal paliperidon. Bij acute overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

Behandeling

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel dient men rekening te houden met de langdurige werking van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen paliperidon. Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven, en dat de betrokkene voldoende zuurstof en beademing krijgt.

Er dient onmiddellijk cardiovasculair onderzoek plaats te vinden, bestaande uit een continue opvolging van mogelijke aritmieën door middel van ECG. Voor de behandeling van hypotensie en circulatoire collaps dienen geschikte maatregelen te worden genomen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathicomimetica. Bij ernstige extrapiramidale symptomen dienen anticholinergica te worden toegediend. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht en opvolging te blijven tot hij hersteld is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX13

TREVICTA bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidon.

Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT2- en dopaminerge D2-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H1-histaminerge en alfa2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

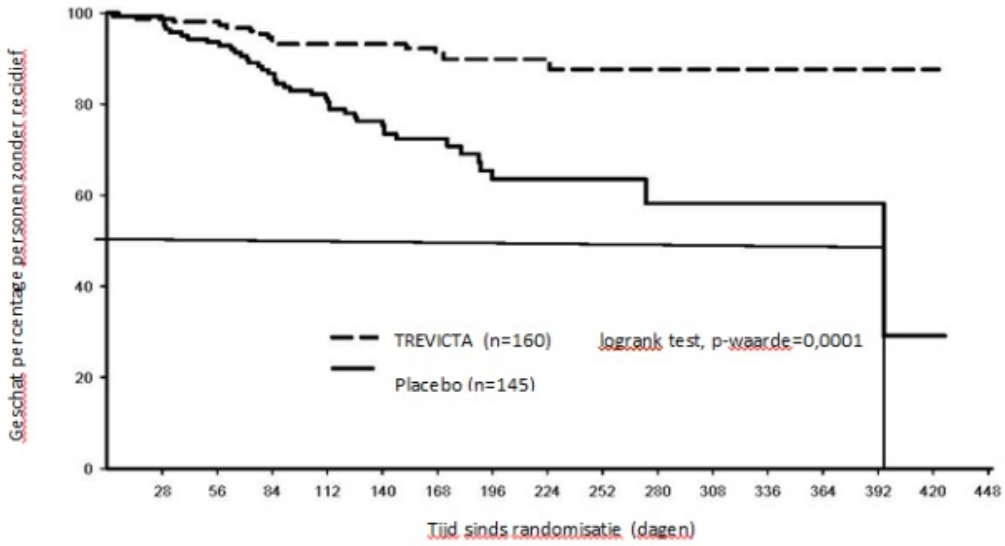
Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D2-antagonist is, wat voor zover bekend de symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van TREVICTA bij de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij personen die ten minste vier maanden adequaat waren behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie - met de laatste twee doses van dezelfde sterkte - werd beoordeeld in één langlopende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde discontinueringsstudie en één langetermijn dubbelblinde non-inferioriteitsstudie met een werkzame controle. Voor beide studies was de primaire uitkomstmaat gebaseerd op recidivering.

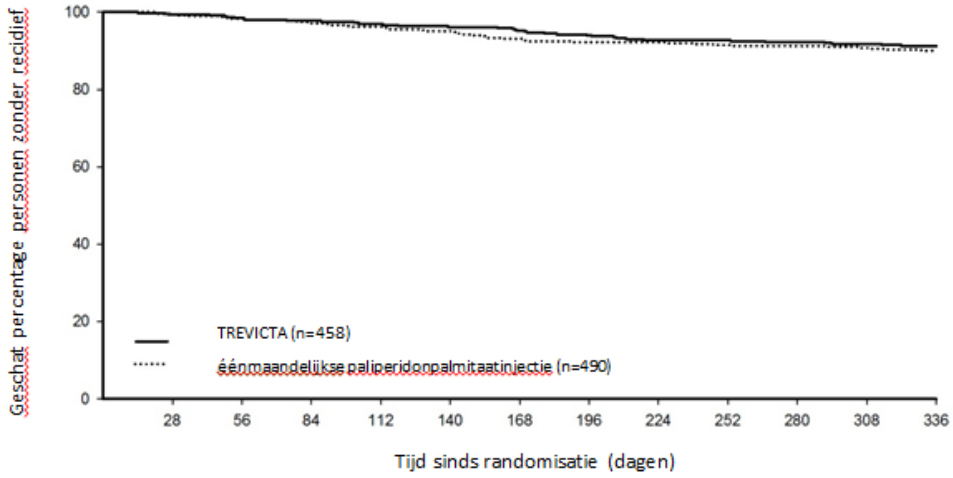
In de langlopende gerandomiseerde discontinueringsstudie werden 506 volwassen personen die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie, opgenomen in de *open-label* transitiefase en behandeld met flexibele doses van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie, toegediend in de deltaspier of de bilspier (50-150 mg) gedurende 17 weken (dosisaanpassingen vonden plaats in week 5 en week 9). Vervolgens ontvingen in totaal 379 personen tijdens de *open-label* stabilisatiefase een eenmalige dosis TREVICTA in ofwel de deltaspier ofwel de bilspier (de dosis bedroeg 3,5 maal de laatste dosis van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie). Personen die aan het eind van de 12 weken durende stabilisatiefase als klinisch stabiel werden beschouwd, werden vervolgens 1:1 gerandomiseerd naar TREVICTA of placebo in een dubbelblinde fase met variabele duur (de dosis TREVICTA was dezelfde als de laatste dosis ontvangen tijdens de stabilisatiefase; deze dosis bleef tijdens de hele dubbelblinde fase gehandhaafd). In deze periode werden 305 symptomatisch stabiele personen gerandomiseerd voor voortzetting van de behandeling met TREVICTA (n = 160) of placebo (n = 145) tot recidivering, vroegtijdige beëindiging of het einde van de studie. De primaire variabele voor werkzaamheid was de tijd tot eerste recidief. De studie werd beëindigd op basis van een vooraf geplande interimanalyse die werd uitgevoerd zodra 283 personen werden gerandomiseerd en 42 gevallen van recidivering werden waargenomen.

Op basis van de eindanalyse (n = 305) ervaarden 42 personen (29,0%) in de placebogroep en 14 personen (8,8%) in de TREVICTA-groep een recidief gedurende de dubbelblinde fase. De *hazard ratio* was 3,81 (95%-BI: 2,08; 6,99) hetgeen een afname van 74% in het risico op een recidief met TREVICTA aangeeft ten opzichte van placebo. Een Kaplan-Meier-plot van de tijd tot recidief per behandelgroep is weergegeven in Figuur 1. Tussen de twee behandelgroepen was er een significant verschil ($p < 0,0001$) in de tijd tot recidief ten gunste van TREVICTA. De tijd tot recidief voor de placebogroep (mediaan 395 dagen) was significant korter dan bij de TREVICTA-groep (de mediaan kon niet worden vastgesteld als gevolg van het lage percentage personen met een recidief [8,8%]).



Figuur 1: Kaplan-Meier-plot van de tijd tot recidief – eindanalyse

In de non-inferioriteitsstudie werden 1.429 acuut zieke personen (gemiddelde totale PANSS-score bij *baseline*: 85,7) die voldeden aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie, geïncludeerd in de *open-label* fase en gedurende 17 weken behandeld met de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie. De dosis kon worden aangepast (d.w.z. 50 mg, 75 mg, 100 mg, of 150 mg) bij de injecties van week 5 en week 9 en de injectieplaats kon de deltaspier of de bilspier zijn. Van de personen die voldeden aan de randomisatiecriteria in week 14 en week 17 werden er 1.016 gerandomiseerd in een verhouding 1:1 om door te gaan gedurende 48 weken op maandelijkse injecties van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie of te switchen naar TREVICTA in een dosis 3,5 maal de dosis van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie van week 9 en week 13. Deelnemers kregen eenmaal per 3 maanden TREVICTA en kregen de overige maanden placebo-injecties om de blindering in stand te houden. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid van de studie was het percentage personen dat aan het eind van de 48 weken durende dubbelblinde fase geen recidief had, op basis van de Kaplan-Meier schatting na 48 weken (TREVICTA: 91,2%, éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie: 90,0%). De mediane tijd tot recidief kon in geen van beide groepen worden geschat als gevolg van het lage percentage personen met een recidief. Het verschil (95%-BI) tussen de behandelgroepen was 1,2% (-2,7%, 5,1%), zodat aan het non-inferioriteitscriterium op basis van een marge van -10% was voldaan. De TREVICTA-behandelgroep was dus non-inferieur aan de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie. Verbeteringen in het functioneren, zoals gemeten met de *Personal and Social Performance scale* (PSP), die werden waargenomen tijdens de *open-label* stabilisatiefase, bleven tijdens de dubbelblinde fase voor beide behandelgroepen behouden.



Figuur 2: Kaplan-Meier-plot van de tijd tot recidief, waarbij TREVICTA en de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie worden vergeleken

De werkzaamheidsresultaten waren in beide studies consistent over de populatiesubgroepen (geslacht, leeftijd en ras).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TREVICTA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Vanwege zijn extreem lage oplosbaarheid in water lost de driemaandelijkse formulering van paliperidonpalmitaat langzaam op na intramusculaire injectie voordat het wordt gehydrolyseerd tot paliperidon en wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. De afgifte van de werkzame stof begint al op dag 1 en duurt tot wel 18 maanden.

De data die in deze paragraaf gepresenteerd worden, zijn gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse. Na een eenmalige intramusculaire dosis TREVICTA stijgt de plasmaconcentratie van paliperidon geleidelijk tot een maximale plasmaconcentratie met een mediane T_{max} van 30-33 dagen. Na intramusculaire injectie van TREVICTA in doses van 175-525 mg in de deltaspier werd gemiddeld een 11-12% hogere C_{max} waargenomen in vergelijking met injectie in de bilspier. Het afgifteprofiel en doseringsschema van TREVICTA resulteert in langdurige therapeutische concentraties. De totale blootstelling van paliperidon na toediening van TREVICTA was evenredig met de dosis over een dosisbereik van 175-525 mg, en bijna dosisevenredig voor de C_{max}. De gemiddelde *steady-state* piek-dalratio voor een TREVICTA-dosis bedroeg 1,6 na toediening in de bilspier en 1,7 na toediening in de deltaspier.

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

Na toediening van TREVICTA gaan de (+) en (-) enantiomeren van paliperidon in elkaar over, waarbij een AUC (+) tot (-) ratio van circa 1,7-1,8 wordt bereikt.

Biotransformatie en eliminatie

In een studie met oraal ^{14}C-paliperidon met onmiddellijke afgifte, werd één week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg ^{14}C-paliperidon met onmiddellijke afgifte 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer 80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering, en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 10% van de dosis. Hoewel *in vitro*-studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van oraal paliperidon geen detecteerbare verschillen aan in de schijnbare klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro*-studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt.

In vitro-studies hebben aangetoond dat paliperidon een substraat is van P-gp en een zwakke remmer van P-gp in hoge concentraties. Er zijn geen *in vivo*-gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is niet bekend.

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse varieerde de mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening van TREVICTA in een dosis tussen 175 mg en 525 mg van 84 tot 95 dagen na injecties in de deltaspier en van 118 tot 139 dagen na injecties in de bilspier.

Langwerkende driemaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie versus andere formuleringen van paliperidon

TREVICTA is ontwikkeld voor het afgeven van paliperidon over een periode van 3 maanden, terwijl de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie eenmaal per maand wordt toegediend. Als TREVICTA wordt toegediend in doseringen die 3,5 maal zo hoog zijn als de overeenkomstige dosis van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie (zie rubriek 4.2), resulteert dat in blootstellingen aan paliperidon die vergelijkbaar zijn met blootstellingen die worden verkregen met de overeenkomstige maandelijkse doses van de éénmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie en de overeenkomstige eenmaaldaagse doses van paliperidontabletten met verlengde afgifte. Het blootstellingsbereik voor TREVICTA ligt binnen het blootstellingsbereik voor de goedgekeurde dosissterktes van paliperidontabletten met verlengde afgifte.

Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. Hoewel TREVICTA niet werd onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie, is een dosisaanpassing bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie niet nodig. In een studie met oraal paliperidon bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Paliperidon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

TREVICTA is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het gebruik van een eenmalige orale tablet paliperidon 3 mg met verlengde afgifte werd onderzocht bij personen met verschillende gradaties van nierfunctie. Eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende geschatte creatinineklaring. De totale klaring van paliperidon bij personen met een verminderde nierfunctie bleek gemiddeld met 32% afgenomen bij milde (CrCl = 50 tot < 80 ml/min), met 64% bij matige (CrCl = 30 tot < 50 ml/min) en met 71% bij ernstige (CrCl = 10 tot < 30 ml/min) nierinsufficiëntie, hetgeen gemiddeld overeenkomt met respectievelijk een 1,5-, 2,6- en 4,8-voudig toegenomen blootstelling (AUC_{inf}) ten opzichte van gezonde personen.

Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse toonde geen bewijs van leeftijdgerelateerde farmacokinetische verschillen.

Body mass index (BMI)/lichaamsgewicht

Bij personen met overgewicht of obesitas werd een lagere C_{max} waargenomen. Bij de schijnbare *steady-state* met TREVICTA waren de dalconcentraties vergelijkbaar tussen personen met een normaal gewicht, met overgewicht en met obesitas.

Ras

Populatiefarmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor verschillen in de farmacokinetiek met betrekking tot het ras.

Geslacht

Populatiefarmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor verschillen in de farmacokinetiek met betrekking tot het geslacht.

Rookgedrag

Op basis van *in vitro*-studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon werd met TREVICTA niet bestudeerd. Een populatiefarmacokinetische analyse op basis van gegevens met orale paliperidontabletten met verlengde afgifte toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is echter niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat (de éénmaandelijkse formulering) en oraal toegediende paliperidon bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond, zoals sedatie en prolactinegemedieerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Bij dieren die werden behandeld met paliperidonpalmitaat werd een ontstekingsreactie gezien op de plaats van de intramusculaire injectie. Nu en dan trad abcesvorming op.

In reproductiestudies bij de rat met oraal risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werden bijwerkingen gezien op het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Er werd geen embryotoxiciteit of misvorming gezien na intramusculaire toediening van paliperidonpalmitaat aan zwangere ratten tot de hoogste dosis (160 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 2,2 keer het blootstellingsniveau bij de mens met de maximaal aanbevolen dosis van 525 mg. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen.

Paliperidonpalmitaat en paliperidon waren niet genotoxisch. Bij carcinogeniteitsonderzoek met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename gezien van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en adenomen van de borstklieren (bij beide soorten). De carcinogene potentie van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat werd beoordeeld bij ratten. Er was een statistisch significante toename in borstklieradenomen bij vrouwelijke ratten met 10, 30 en 60 mg/kg/maand. Mannelijke ratten lieten een statistisch significante stijging zien in borstklieradenomen en -carcinomen met 30 en 60 mg/kg/maand, wat 0,6 en 1,2 maal het blootstellingsniveau is bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 525 mg. Deze tumoren kunnen te maken hebben met een langdurig dopamine D2-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze gegevens bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20
Polyethyleenglycol 4.000
Citroenzuurmonohydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

175 mg
0,88 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een dunwandige 22G 1-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 25,4 mm).

263 mg
1,32 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een dunwandige 22G 1-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 25,4 mm).

350 mg
1,75 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een dunwandige 22G 1-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 25,4 mm).

525 mg
2,63 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 22G 1½-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 38,1 mm) en een dunwandige 22G 1-inch veiligheidsnaald (0,72 mm x 25,4 mm).

Verpakkingsgroottes:
1 verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 2 naalden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Volledige instructies voor het gebruik en het hanteren van TREVICTA worden gegeven in de bijsluiter (zie *Informatie bedoeld voor medische beroepsbeoefenaren of hulpverleners in de gezondheidszorg*).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 december 2014
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25/05/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.