

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TREVICTA 525 mg IM enjeksiyon için uzun salımlı süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kullanıma hazır dolu enjektör;
Paliperidon palmitat 819 mg (525 mg paliperidona eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat: 15.75 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için): 14.18 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde uzun salımlı süspansiyon

Süspansiyon, beyaz ila beyaza yakın renktedir. Süspansiyon nötr pH değerine sahiptir (yaklaşık 7.0).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Üç aylık bir enjeksiyon olan TREVICTA, 1 aylık paliperidon palmitat enjektabl ürünüyle klinik olarak stabil olan yetişkin hastalarda şizofreninin idame tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

1 aylık paliperidon palmitat enjektabl (tercihen 4 aylık veya daha fazla) ile yeterli düzeyde tedavi edilen ve doz ayarlaması gerekli olmayan hastalar TREVICTA'ya geçebilirler.

TREVICTA, 1 aylık enjektabl paliperidon palmitatın planlanan bir sonraki dozunun yerine başlanmalıdır (± 7 gün). TREVICTA dozu, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi 3.5 kat daha

yüksek bir doz kullanılarak önceki 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat dozuna göre ayarlanmalıdır:

1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ile yeterli düzeyde tedavi edilmiş olan hastalar için TREVICTA dozları

1 aylık enjektabl paliperidon palmitatın son dozu aşağıdaki ise	TREVICTA'ya aşağıdaki dozda başlanır
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Üzerinde çalışma yapılmayan 1 aylık paliperidon palmitat enjektabl formülünün 25 mg'lık dozuna karşılık gelen eşdeğer bir TREVICTA dozu mevcut değildir.

İlk TREVICTA dozundan sonra, TREVICTA 3 ayda bir (± 2 hafta, ayrıca bkz Atlanan doz bölümü) intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

Gerektiğinde, TREVICTA dozu hastanın bireysel tolerabilitesi ve/veya hastadaki etkililiğe bağlı olarak 175 ile 525 mg aralığında kademeli olarak 3 ayda bir ayarlanabilir. TREVICTA'nın uzun etkili yapısı nedeniyle, hastanın ayarlanmış bir doza yanıtı birkaç ay görülmeyebilir (bkz. Bölüm 5.2). Hasta belirtileri sergilemeye devam ederse, klinik uygulamaya uygun şekilde kontrol altına alınmalıdır.

Diğer antipsikotik ilaçlardan geçiş:

TREVICTA yalnızca, hasta tercihen 4 ay veya daha uzun süre için 1 aylık paliperidon palmitat enjektabl ile yeterli düzeyde tedavi edildikten sonra kullanılmalıdır.

TREVICTA tedavisinden diğer antipsikotik ilaçlara geçiş:

TREVICTA tedavisinin bırakılması halinde, uzun süreli salınım özelliği dikkate alınmalıdır.

TREVICTA tedavisinden 1 aylık enjektabl paliperidon palmitata geçiş:

TREVICTA tedavisinden 1 aylık enjektabl paliperidon palmitata geçiş için, 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat aşağıdaki tabloda gösterilen 3.5 kat daha düşük bir doz ile bir sonraki TREVICTA dozunun uygulanacağı zamanda uygulanmalıdır. Bir aylık enjektabl paliperidon palmitat reçeteleme bilgisinde tanımlanan başlangıç dozlaması gerekmemektedir. Daha sonra 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat, reçeteleme bilgisi dahilinde tanımlanan aylık aralıklarda uygulanmaya devam edilmelidir.

TREVICTA tedavisinden geçiş yapan hastalar için 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat dozları

Son TREVICTA dozu şu ise	1 aylık enjektabl paliperidon palmitat uygulamasına 3 ay sonra şu dozda başlanır
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

TREVICTA'dan oral günlük paliperidon uzatılmış salınlı tabletlere geçiş:

TREVICTA'dan paliperidon uzatılmış salınlı tabletlere geçiş için, paliperidon uzatılmış salınlı tabletlerin günlük dozlamasına son TREVICTA dozundan 3 ay sonra başlanmalı ve paliperidon uzatılmış salınlı tabletler ile tedaviye aşağıdaki tabloda tanımlandığı şekilde devam edilmelidir. Daha önce farklı TREVICTA dozları ile stabilize olmuş hastaların paliperidon uzatılmış salınlı tabletler ile benzer paliperidon maruziyetine erişmesini sağlamak için tavsiye edilen doz dönüşüm rejimleri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

TREVICTA tedavisinden geçiş yapan hastalar için paliperidon uzatılmış salınlı tabletlerin dozları

Son TREVICTA dozu (Hafta 0)	Son TREVICTA dozundan sonra geçen hafta		
	12 hafta ila 18 hafta, dahil	19 hafta ila 24 hafta, dahil	25 haftadan itibaren
	Paliperidon uzatılmış salınlı tabletlerin günlük dozu		
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

* Günde bir kez paliperidon uzatılmış salınlı tabletlerin tüm dozları; tedaviye geçiş nedeni, önceki paliperidon tedavisine yanıt, psikotik belirtilerin şiddeti ve/veya yan etkilere yatkınlık gibi değişkenler göz önüne alınarak hastalar için bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Atlanan dozlar

Dozlama penceresi

TREVICTA enjeksiyonu 3 ayda bir uygulanmalıdır. Bir TREVICTA dozunun atlanmaması için, hastalara enjeksiyon 3 aylık zaman noktasından 2 hafta öncesine veya sonrasına kadar uygulanabilir.

Atlanan dozlar

Planlanan dozun unutulması durumunda ve son enjeksiyondan bu yana geçen süre aşağıdaki gibiyse	Eylem
> 3,5 ila 4 ay	Enjeksiyon mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve ardından 3 aylık enjeksiyon planına devam edilmelidir.
4 ay ila 9 ay	Aşağıdaki tabloda gösterilen tavsiye edilen yeniden başlama rejimi kullanılır.
>9 ay	Bir aylık enjektabl paliperidon palmitat reçeteleme bilgisinde tanımlandığı şekilde, ilgili ürün ile tedaviye yeniden başlanır. TREVICTA tedavisine, hasta en az 4 ay süreyle 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ile yeterli düzeyde tedavi edildikten sonra devam edilmelidir.

4 ila 9 ay süreyle TREVICTA uygulamasını kaçırdıktan sonra tavsiye edilen yeniden başlama rejimi

Son TREVICTA dozu şu ise	Bir aylık enjektabl paliperidon palmitat, aralarında bir hafta olacak şekilde iki doz halinde uygulanır (deltoid kasına)		Ardından TREVICTA uygulanır (deltoid ^a veya gluteal kasına)
	1. Gün	8. Gün	8. günden 1 ay sonra
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 Ayrıca, vücut ağırlığına göre deltoid enjeksiyonu iğne seçimi için *sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler* bölümüne bakınız.

Uygulama şekli:

TREVICTA yalnızca intramüsküler yoldan kullanıma yöneliktir. Diğer yollardan uygulanmamalıdır. Her enjeksiyon sadece, tek bir enjeksiyonda tam doz veren bir sağlık profesyoneli tarafından uygulanmalıdır. Deltoid veya gluteal kasının içerisine yavaşça enjekte edilmelidir. Enjeksiyon bölgesinde rahatsızlık durumunda, bir sonraki enjeksiyon için gluteal kasından deltoid kasına geçiş (ve *tam tersi*) yapılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

TREVICTA yalnızca TREVICTA ambalajında temin edilen ince duvarlı iğneleri kullanarak uygulanmalıdır. TREVICTA uygulanırken 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ambalajından çıkan iğneler veya piyasada bulunan diğer iğneler kullanılmamalıdır (“Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler” bölümüne bakınız).

Kullanıma hazır dolu enjektörün içeriği, uygulamadan önce yabancı madde ve renk bozukluğu açısından görsel olarak incelenmelidir. Enjektörün ucu yukarı bakacak şekilde, en az 15 saniye süreyle homojen bir süspansiyon elde edinceye kadar gevşek bilek hareketiyle kuvvetlice çalkalanması önemlidir. TREVICTA, çalkalandıktan sonra 5 dakika içerisinde uygulanmalıdır. Enjeksiyondan önce 5 dakikadan fazla süre geçerse, ilacın yeniden süspansiyon edilmesi için en az 15 saniye süreyle tekrar kuvvetlice çalkalanır (“Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler” bölümüne bakınız).

Deltoid kasına uygulama

TREVICTA’nın deltoid kasına uygulanması için belirlenen iğne boyutu, hastanın vücut ağırlığına göre kararlaştırılır.

- Kilosu ≥ 90 kg olan kişiler için, ince duvarlı 1.5 inç, 22 numara (0.72 mm x 38.1 mm) iğne kullanılmalıdır.
- Kilosu < 90 kg olan kişiler için, ince duvarlı 1 inç, 22 numara (0.72 mm x 25.4 mm) iğne kullanılmalıdır.

Enjeksiyon, deltoid kasının merkezine uygulanmalıdır. Deltoid enjeksiyonları, iki deltoid kası arasında dönüşümlü olarak uygulanmalıdır.

Gluteal kasına uygulama

TREVICTA’nın gluteal kasına kasa uygulanması için kullanılacak iğne, vücut ağırlığından bağımsız olarak ince duvarlı 1.5 inç 22 numara (0.72 mm x 38.1 mm) iğnedir.

Enjeksiyon, gluteal kasının üst dış kadrana uygulanmalıdır. Gluteal enjeksiyonları, iki gluteal kası arasında dönüşümlü olarak uygulanmalıdır.

Eksik uygulama

TREVICTA'nın eksik uygulanmasını önlemek için, kullanıma hazır dolu enjektör uygulamadan önceki 5 dakika içerisinde homojen bir süspansiyon elde edinceye kadar en az 15 saniye süreyle kuvvetlice çalkalanmalıdır ("Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler" bölümüne bakınız).

Bununla birlikte, bir dozun eksik enjekte edilmesi durumunda, gerçekte uygulanan dozun oranını tahmin etmek zor olacağından, enjektörde kalan doz tekrar enjekte edilmemeli ve başka bir doz verilmemelidir. Hasta, planlanan bir sonraki 3 aylık TREVICTA enjeksiyonuna kadar yakından izlenmeli ve klinik olarak uygun şekilde kontrol altına alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

TREVICTA, böbrek yetmezliği olan hastalarda sistematik olarak araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2). Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi ≥ 50 ila < 80 ml/dk) için, doz ayarlanarak hasta 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ile stabilize edilmeli ve ardından TREVICTA tedavisine geçiş yapılmalıdır.

TREVICTA, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 50 ml/dk) olan hastalarda tavsiye edilmez.

Karaciğer yetmezliği:

TREVICTA, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Oral paliperidon ile edinilen deneyimlere göre, hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Paliperidon şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiş olduğundan, bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

TREVICTA tedavisinin güvenliliği ve etkinliği, 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (> 65 yaş) etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Genel olarak, normal böbrek fonksiyonuna sahip yaşlı hastalar için tavsiye edilen TREVICTA dozlaması, normal böbrek fonksiyonuna sahip genç yetişkin hastalar için olanın aynısıdır.

Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonu azalmış olabileceğinden, böbrek yetmezliği olan hastalara yönelik tavsiyeler için yukarıda “Böbrek yetmezliği” bölümüne bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye, risperidona veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut olarak ajite veya şiddetli psikotik durumda olan hastalarda kullanım

TREVICTA, acil semptom kontrolü gerekli olduğunda akut olarak ajite veya şiddetli psikotik durumları kontrol altına almak için kullanılmamalıdır.

QT aralığı

Paliperidon, bilinen kardiyovasküler hastalığı veya aile öyküsünde QT uzaması öyküsü olan hastalara reçete edilirken ve QT aralığını uzattığı düşünülen diğer ilaçlar ile eşzamanlı olarak kullanılırken dikkat edilmelidir.

Nöroleptik malign sendrom

Paliperidon ile hipertermi, kas sertliği, otonomik instabilite, bilinç değişikliği ve serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde artış ile karakterize edilen Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ek belirtiler olarak miyoglobinüre (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir. Bir hastada NMS'yi gösteren bulgu ve belirtiler gelişirse, paliperidon tedavisi bırakılmalıdır. TREVICTA'nın uzun etkili yapısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tardif diskinezi/ ekstrapiramidal semptomlar

Dopamin reseptörleri için antagonistik özellikler taşıyan tıbbi ürünler, ağırlıklı olarak dilin ve/veya yüzün ritmik, istem dışı hareketleri ile karakterize edilen tardif diskinezinin başlaması ile ilişkilendirilmiştir. Tardif diskinezi bulgu ve belirtilerinin görülmesi durumunda, paliperidon da dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçların bırakılması düşünülmelidir. TREVICTA'nın uzun etkili yapısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Psikostimulanlarla (örneğin metilfenidat) paliperidonu birlikte kullanan hastalarda, ilaçlardan birini veya her ikisini ayarlarken ekstrapiramidal semptomlar ortaya çıkabileceği için dikkatli olunmalıdır. Stimulan tedavisinin kademeli olarak kesilmesi önerilir (bkz. Bölüm. 4.5)

Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

Paliperidon ile lökopeni, nötropeni ve agranülositoz olayları bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı düşük akyuvar (BKH) sayısı veya ilaca bağlı lökopeni/nötropeni öyküsü bulunan hastalar, tedavinin ilk birkaç ayı izlenmeli ve başka nedensel faktörlerin yokluğunda BKH sayısında klinik olarak anlamlı azalma ile ilgili ilk bulguda TREVICTA tedavisinin bırakılması düşünülmelidir. Klinik olarak anlamlı nötropenisi olan hastalar ateş veya diğer enfeksiyon semptom ya da belirtileri için dikkatle izlenmeli ve bu tür semptom veya belirtiler ortaya çıkarsa derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropeni olan hastalar (mutlak nötrofil sayımı $< 1 \times 10^9/L$) TREVICTA tedavisini bırakmalı ve iyileşene kadar BKH değerleri izlenmelidir. TREVICTA'nın uzun etkili yapısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Daha önce oral risperidon veya oral paliperidon tedavisini tolere etmiş olan hastalarda da, aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hiperglisemi ve diyabet

Paliperidon ile hiperglisemi, diyabet ve diyabet koması ve ketoasidoz dahil önceden var olan diyabetin alevlenmesi bildirilmiştir. Yararlanılan antipsikotik kılavuzlar gereğince, uygun klinik monitorizasyon gerçekleştirilmesi tavsiye edilir. TREVICTA ile tedavi edilen hastalar hiperglisemi (polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük gibi) belirtileri için izlenmeli ve diyabetli hastalar ise glukoz kontrolünün kötüleşmesi bakımından düzenli olarak izlenmelidir.

Kilo artışı

TREVICTA kullanımı ile anlamlı kilo artışı bildirilmiştir. Kilo düzenli olarak izlenmelidir.

Prolaktine bağlı tümörleri olan hastalarda kullanım

Doku kültürü çalışmalarında, insan meme tümörlerindeki hücre büyümesinin prolaktin tarafından stimüle edilebileceği öne sürülmektedir. Klinik ve epidemiolojik çalışmalarda şu ana kadar antipsikotiklerin uygulanması ile açık bir ilişki kurulmamış olmakla birlikte, ilgili tıbbi öyküsü bulunan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. Paliperidon, prolaktine bağlı olabilecek önceden var olan tümörü bulunan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır.

Ortostatik hipotansiyon

Paliperidon, alfa adrenerjik bloke edici etkisi nedeniyle bazı hastalarda ortostatik hipotansiyonu tetikleyebilir. TREVICTA ile yapılan klinik çalışmalarda, gönüllülerin %0.3'ünde ortostatik hipotansiyon ile ilişkili advers reaksiyon bildirilmiştir. TREVICTA,

bilinen kardiyovasküler hastalığı (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü veya iskemi, iletim anormallikleri), serebrovasküler hastalığı veya hastayı hipotansiyona yatkın hale getiren rahatsızlıkları (örn. dehidrasyon ve hipovolemi) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Nöbetler

TREVICTA, nöbet öyküsü veya nöbet eşiğini düşürme potansiyeli olan başka hastalıkları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda paliperidon plazma konsantrasyonları artış gösterir. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi ≥ 50 ml/dk ila < 80 ml/dk) için, doz ayarlanarak hasta 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ile stabilize edilmeli ve ardından TREVICTA tedavisine geçiş yapılmalıdır. TREVICTA, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 50 ml/dk) olan hastalarda tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalara ilişkin veri mevcut değildir. Bu gibi hastalarda paliperidon kullanırken dikkatli olunması tavsiye edilir.

Demansı olan yaşlı hastalar

TREVICTA, demanslı yaşlı hastalarda araştırılmamıştır. TREVICTA, genel mortalite ve serebrovasküler advers reaksiyonlara yönelik artmış risk nedeniyle demanslı yaşlı hastaların tedavisinde tavsiye edilmez.

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Aşağıda alıntı yapılan risperidona ilişkin deneyimler, paliperidon için de geçerli kabul edilmektedir.

Genel mortalite

On yedi kontrollü klinik çalışmanın bir meta-analizinde, risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin de dahil olmak üzere diğer atipik antipsikotikler ile tedavi edilen demanslı yaşlı hastalarda, plaseboya kıyasla artmış mortalite riski gözlenmiştir. Risperidon tedavisi alan hastalar arasında mortalite %4 iken; bu oran plasebo için %3.1 olarak bulunmuştur.

Serebrovasküler advers reaksiyonlar

Randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda; demans popülasyonunda risperidon, aripiprazol ve olanzapin gibi bazı atipik antipsikotikler ile serebrovasküler advers reaksiyonlara yönelik yaklaşık 3 kat daha yüksek bir risk olduğu görülmüştür. Risk artışına ilişkin mekanizma bilinmemektedir.

Parkinson hastalığı ve Lewy cisimli demans

Hekimler, Parkinson hastalığı veya Lewy Cisimli Demansı (LCD) olan hastalara TREVICTA reçete ederken, her iki grup da Nöroleptik Malign Sendrom ve ayrıca antipsikotiklere artmış duyarlılık ile ilgili yüksek risk altında olabileceğinden, tedavinin risklerini yararları karşısında değerlendirmelidir. Bu artmış duyarlılığın belirtileri arasında ekstrapiramidal belirtilere ek olarak konfüzyon, obtundasyon, sık düşmelerin eşlik ettiği postüral instabilite yer alabilir.

Priapizm

Alfa adrenerjik bloke edici etkiye sahip antipsikotik ilaçların (paliperidon dahil), priapizme yol açtığı bildirilmiştir. Hastalara, priapizmin 4 saat içerisinde düzelmemesi durumunda acil tıbbi yardım istemeleri söylenmelidir.

Vücut ısısı düzenlemesi

Antipsikotik ilaçlar, vücudun vücut ısını azaltma becerisinin bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Ağır egzersiz, aşırı sıcağa maruziyet, antikolinerjik aktiviteye sahip eşzamanlı ilaç kullanımı veya dehidrasyona maruziyet gibi vücut ısısında bir artışa neden olabilecek durumları yaşayacak olan hastalara TREVICTA'nın dikkatle reçete edilmesi tavsiye edilmektedir.

Venöz tromboemboli

Antipsikotik ilaçlar ile venöz tromboemboli (VTE) vakaları bildirilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda VTE için edinilmiş risk faktörleri sıkça görüldüğünden, TREVICTA ile tedavi öncesinde ve sırasında VTE için tüm olası risk faktörleri belirlenmeli ve önleyici tedbirler alınmalıdır.

Antiemetik etki

Paliperidon ile gerçekleştirilen klinik öncesi çalışmalarda bir antiemetik etki gözlenmiştir. Bu etki insanlarda meydana gelirse, bazı tıbbi ürünler ile doz aşımının veya bağırsak tıkanması, Reye sendromu ve beyin tümörü gibi hastalıkların bulgu ve belirtilerini maskeleyebilir.

Uyku apnesi sendromu

TREVICTA kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda TREVICTA kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Uygulama

TREVICTA'nın yanlışlıkla bir kan damarına enjekte edilmemesine özen gösterilmelidir.

Intraoperatif Floppy Iris Sendrom

TREVICTA gibi alfa 1a-adrenerjik antagonist etkiye sahip ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, katarakt ameliyatı sırasında İntraoperatif Floppy Iris Sendrom (IFIS) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

IFIS, ameliyat sırasında ve sonrasında göz komplikasyonları riskini artırabilir. Alfa 1a-adrenerjik antagonist etkiye sahip tıbbi ürünlerin şimdiki veya geçmişteki kullanımı, ameliyattan önce göz cerrahına söylenmelidir. Katarakt ameliyatından önce alfa 1 bloklama tedavisini durdurmanın potansiyel yararı belirlenmemiştir ve antipsikotik tedaviyi durdurma riski karşısında değerlendirilmelidir.

TREVICTA normal doz aralığı, her dozda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir; yani temelde “sodyum içermez” kabul edilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TREVICTA'nın, sınıf IA antiaritmikler (örn., kinidin, disopiramid) ve sınıf III antiaritmikler (örn., amiodaron, sotalol), bazı antihistaminikler, bazı antibiyotikler (örn., florokinolonlar), bazı diğer antipsikotikler ve bazı antimalaryaller (örn., meflokin) gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile dikkatle reçete edilmesi tavsiye edilmektedir. Bu liste gösterim amaçlıdır ve kapsamlı değildir.

TREVICTA'nın diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Paliperidonun, sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler ile klinik olarak önemli farmakokinetik etkileşimlere yol açması beklenmemektedir.

Paliperidonun birincil merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri göz önüne alındığında (bkz. Bölüm 4.8), TREVICTA merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan diğer ilaçlar (anksiyolitikler,

birçok antipsikotik, hipnotik, opiat, vb. veya alkol) ile kombinasyon halinde dikkatle kullanılmalıdır.

Paliperidon, levodopa ve diğer dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir. Özellikle son evre Parkinson hastalığında, bu kombinasyon gerekli görülürse, her tedavinin en düşük etkili dozu reçete edilmelidir.

Ortostatik hipotansiyonu indüklemeye potansiyeli (bkz. Bölüm 4.4) nedeniyle, TREVICTA bu potansiyele sahip diğer terapötik ajanlar (örn. diğer antipsikotikler, trisiklikler) ile birlikte uygulandığında ilave bir etki gözlemlenebilir.

Paliperidon, nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen diğer tıbbi ürünler (fenotiazinler veya butirofenonlar, trisiklikler veya SSRI'ler, tramadol, meflokin, vb.) ile kombinasyon halinde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Oral uzatılmış salınlı paliperidon tabletlerin kararlı durumda (günde bir kez 12 mg) uzatılmış salınlı divalproeks sodyum tabletler (günde bir kez 500 mg ila 2000 mg) ile birlikte uygulandığında, valproatın kararlı durum farmakokinetiği etkilenmemiştir.

TREVICTA ile lityum arasında etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiş olmakla birlikte, farmakokinetik etkileşimin ortaya çıkması olası değildir.

Diğer ilaçların TREVICTA'yı etkileme potansiyeli

In vitro çalışmalarda CYP2D6 ve CYP3A4'ün paliperidon metabolizmasında minimal düzeyde yer alabileceği gösterilmekle birlikte; bu izoenzimlerin paliperidon metabolizmasında anlamlı bir rol oynadığına dair *in vitro* ya da *in vivo* bulgular mevcut değildir. Oral paliperidon ile güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetinin birlikte uygulanması, paliperidon farmakokineği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki sergilememiştir.

Günde bir kez uzatılmış salınlı oral paliperidon ile günde iki kez 200 mg karbamazepinin birlikte uygulanması, paliperidonun ortalama kararlı durum C_{maks} ve EAA değerinde yaklaşık %37 oranında azalmaya neden olmuştur. Bu azalmaya önemli ölçüde, olasılıkla karbamazepin tarafından renal P-gp indüksiyonunun sonucunda paliperidonun renal klerensinde meydana gelen %35 oranında artış yol açmıştır. İdrarda değişmeden atılan etkin madde miktarında görülen küçük azalma, karbamazepin ile eşzamanlı uygulandığında paliperidonun CYP metabolizması veya biyoyararlanımı üzerindeki etkisinin az olduğunu öne sürmektedir. Daha

yüksek karbamazepin dozları ile paliperidon plazma konsantrasyonlarında daha büyük azalmalar meydana gelebilir. Karbamazepin tedavisine başlanırken, TREVICTA dozu tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse artırılmalıdır. Bunun aksine, karbamazepin tedavisi bırakılırken, TREVICTA dozu tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse azaltılmalıdır. TREVICTA'nın uzun etkili yapısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tek bir doz oral uzatılmış salınlı paliperidon tabletin (12 mg) ile uzatılmış salınlı divalproeks sodyum tabletler ile (günde bir kez iki 500 mg tablet) birlikte uygulanması, olasılıkla oral emilimin artması sonucunda paliperidonun C_{maks} ve EAA değerinde yaklaşık %50 oranında bir artışa yol açmıştır. Sistemik klerens üzerinde hiçbir etki gözlenmediğinden, uzatılmış salınlı divalproeks sodyum tabletler ile intramüsküler TREVICTA enjeksiyonu arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim olması beklenmemektedir. Bu etkileşim, TREVICTA ile araştırılmamıştır.

TREVICTA ile risperidon veya oral paliperidonun eşzamanlı kullanımı

Paliperidon risperidonun majör aktif metaboliti olduğundan, TREVICTA uzun süreler boyunca risperidon veya oral paliperidon ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır. TREVICTA'nın diğer antipsikotikler ile birlikte kullanımına ilişkin güvenlik verileri sınırlıdır.

TREVICTA'nın psikostimülanlarla birlikte kullanımı

Psikostimülanların (örn., Metilfenidat) paliperidon ile birlikte kullanımı, tedavilerin birinde ya da her ikisinde de değişiklik yapıldığında ekstrapiramidal semptomlara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TREVICTA'nın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Paliperidonun gebelik sırasında kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, intramüsküler yoldan enjekte edilen paliperidon palmitat ve oral yoldan uygulanan paliperidon teratojenik etki sergilememiş, ancak başka üreme toksisitesi tipleri görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin üçüncü trimesterinde paliperidona maruz kalan neonatlar doğumdan sonraki süreçte şiddeti ve süresi değişkenlik gösterebilen ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk belirtileri de dahil olmak üzere advers reaksiyonlara yönelik risk taşır. Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres ve beslenme bozukluğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, yenidoğanlar dikkatle izlenmelidir.

Paliperidon, tek bir TREVICTA dozundan 18 ay sonrasına kadar plazmada tespit edilmiş olduğundan, annenin gebelikten önce ve gebelik sırasında TREVICTA'ya maruziyetinin yenidoğanda advers reaksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle TREVICTA'nın uzun etkili yapısı göz önünde bulundurulmalıdır.

TREVICTA kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Paliperidon, terapötik dozda emziren kadınlara uygulandığı takdirde anne sütüne geçtiği için bebek üzerine etkileri muhtemeldir.

TREVICTA, emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Paliperidon, tek bir TREVICTA dozundan 18 ay sonrasına kadar plazmada tespit edilmiş olduğundan, emzirilen bebeklerin emzirmeden uzun süre önce TREVICTA kaynaklı risk altında olabilmesi nedeniyle TREVICTA'nın uzun etkili yapısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda ilişkili etkiler görülmemiştir. Ancak başka üreme toksisitesi tipleri görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Paliperidon sedasyon, somnolans, senkop, bulanık görme gibi potansiyel sinir sistemi ve görme etkileri nedeniyle araç ve makine kullanımı üzerinde hafif veya orta dereceli etkilere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla hastalara TREVICTA'ya bireysel duyarlılıkları bilinene kadar araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

TREVICTA ile yürütülen iki çift kör kontrollü klinik çalışmada hastaların $\geq 5\%$ 'inde bildirilen en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları kilo artışı, üst solunum yolu enfeksiyonu, anksiyete, baş ağrısı, uykusuzluk ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonu idi.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Paliperidon ile bildirilen tüm AİR'ler, paliperidon palmitat ile yürütülen çalışmalarda öngörülen sıklık kategorisine göre aşağıda sunulmaktadır.

Geçerli terim ve sıklıklar şunlardır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	Advers ilaç reaksiyonu				
	Sıklık				
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor ^a
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, grip	pnömoni, bronşit, solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, sistit, kulak enfeksiyonu, tonsilit, onikomikoz, selülit	göz enfeksiyonu, akarodermatit, cilt altı apsesi	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			akyuvar sayısında azalma, trombositopeni, anemi	nötropeni, eozinofil sayısında artış	agranülositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları			aşırı duyarlılık		anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları		hiperprolaktinemi ^b		uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu, idrarda glikoz varlığı	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperglisemi, kilo artışı, kilo kaybı, iştahsızlık	diyabet ^d , hiperinsülinemi, iştah artışı, anoreksi, kan trigliserit düzeylerinde artış, kan kolesterol düzeyinde artış	diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, polidipsi	su zehirlenmesi
Psikiyatrik hastalıklar	uykusuzluk ^e	ajitasyon, depresyon, anksiyete	uyku bozukluğu, mani, libido azalması, sinirlilik, kabus	katatoni, konfüzyon hali, uyurgezerlik, duygusal küntlük, anorgazmi	uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları		parkinson ^c , akatizi ^c , sedasyon/ somnia, distoni ^c , baş dönmesi, diskinezi ^c , tremor, baş ağrısı	tardif diskinezi, senkop, psikomotor hiperaktivite, postüral baş dönmesi, dikkat bozukluğu, disartri, disguzi, hipoestezi, parestezi	nöroleptik malign sendrom, serebral iskemi uyaranlara tepkisizlik, bilinç kaybı, bilinç düzeyinde bozulma, konvülsiyon ^e , denge bozukluğu, koordinasyon anormalliği,	diyabet koması, baş sendeleme
Göz hastalıkları			bulanık görme, konjunktivit, göz kuruluğu	glokom, göz hareket bozukluğu, göz devirme, fotofobi, göz yaşı salgısında artış, oküler hiperemi	gevşek iris sendromu (operasyon sırasında meydana gelen)
Kulak ve iç kulak hastalıkları			vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı		

Kardiyak hastalıklar		taşikardi	atriyoventrik üler blok, iletim bozukluğu, elektrokardiy ogramda QT uzaması, postüral ortostatik taşikardi sendromu, bradikardi, elektrokardiy ogram anormalliği, çarpıntı	atrial fibrilasyon, sinüs aritmisi	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon	hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon	venöz tromboz, kızarma	pulmoner emboli, iskemi
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar		öksürük, burun tıkanıklığı	dispne, solunum yolu tıkanıklığı, hırıltılı solunum, faringolaringeal ağrı, epistaksis	uyku apnesi sendromu, pulmoner konjesyon, raller	hiperventilasyon, pnömoni aspirasyonu, disfoni
Gastrointestinal hastalıklar		karın ağrısı, kusma, bulantı, kabızlık, ishal, dispepsi, diş ağrısı	abdominal rahatsızlık, gastroenterit, disfaji, ağız kuruluğu, şişkinlik	pankreatit, dil şişmesi, fekal inkontinans, fekalom, keilitis (kronik dudak inflamasyonu)	bağırsak tıkanması, ileus

Hepato-bilier hastalıkları		transaminaz düzeylerinde artış	gamma-glutamiltransferaz düzeyinde artış, hepatik enzim düzeyinde artış		sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları			ürtiker, prurit, döküntü, alopesi, ekzema, cilt kuruluğu, eritem, akne	ilaç döküntüsü, hiperkeratoz, kepek	anjioödem, ciltte renk değişikliği, seboreik dermatit
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		kas iskelet sistemi ağrısı, sırt ağrısı, artralji	kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış, kas spazmları, eklem sertliği, kas zayıflığı, boyun ağrısı	rabdomiyoliz, eklem şişliği	anormal duruş
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			idrara kaçırma, pollakiuri, dizüri	idrara retansiyonu	
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları					neonatal ilaç yoksunluk sendromu (bakınız Bölüm 4.6).

Üreme sistemi ve meme hastalıkları		amenore, galaktore	erektil disfonksiyon, ekalülasyon bozukluğu, menstrüasyon bozukluğu ^e , jinekomasti, cinsel disfonksiyon, meme ağrısı	meme rahatsızlığı, memenin şişmesi, meme büyümesi, vajinal akıntı	priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		pireksi, asteni, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	yüzde ödem, ödem ^e , vücut ısısında artış, yürüme anormallliği, göğüs ağrısı, göğüs rahatsızlığı, halsizlik, sertlik	hipotermi, üşüme, susuzluk, ilaç yoksunluk sendromu, enjeksiyon bölgesinde apse, enjeksiyon bölgesinde selülit, enjeksiyon bölgesinde kist, enjeksiyon bölgesinde hematoma	vücut ısısında azalma, enjeksiyon bölgesinde nekroz, enjeksiyon bölgesinde ülser
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar			düşme		

- ^a Advers reaksiyonların sıklığı ‘bilinmiyor’ olarak nitelendirilir çünkü bunlar paliperidon palmitat klinik çalışmalarından elde edilmemiştir. Bu advers reaksiyonlar ya spontan pazarlama sonrası raporlardan kaynaklanıyor ve sıklığı belirlenemedi, ya da risperidon (herhangi bir formülasyon) veya oral paliperidon klinik deney verilerinden ve/veya pazarlama sonrası raporlardan kaynaklanıyor.
- ^b Aşağıda ‘Hiperprolaktinemi’ kısmına bakınız.
- ^c Aşağıda ‘Ekstrapiramidal belirtiler’ kısmına bakınız.
- ^d Plasebo kontrollü çalışmalarda, diyabet 1 aylık paliperidon palmitat enjektabl ile tedavi gören hastalarda % 0.32’e karşın plasebo grubunda % 0.39 olarak oranlanmıştır. Tüm klinik araştırmalardan elde edilen genel insidans, 1 aylık paliperidon palmitat enjektabl ile tedavi gören tüm hastalarda % 0.65 idi.
- ^e **Uykusuzluk şunları içerir:** başlangıç uykusuzluğu, orta uykusuzluk; **Konvülsiyon şunları içerir:** grand mal konvülsiyon; **Ödem şunları içerir:** yaygın ödem, periferik ödem, çukur oluşturan ödem; **Menstrüel bozukluklar şunları içerir:** menstrüasyon gecikmesi, menstrüasyon düzensizliği, oligomenore.

Risperidon formülasyonları ile görülen istenmeyen etkiler:

Paliperidon, risperidonun aktif metaboliti olduğundan; bu bileşiklerin (oral ve enjektabl formülasyonlar dahil) advers reaksiyon profilleri birbirleri ile ilişkilidir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Anafilaktik reaksiyon

Daha önce oral risperidon veya oral paliperidon tedavisini tolere etmiş olan hastalarda, pazarlama sonrası dönemde 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat enjeksiyonunu takiben anafilaktik reaksiyon vakaları nadiren bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

TREVICTA ile yapılan klinik çalışmalarda, gönüllülerin %5.3’ünde enjeksiyon bölgesi ile ilişkili advers reaksiyon bildirilmiştir. Bu olayların hiçbirisi ciddi düzeyde olmamış veya tedavinin bırakılmasına yol açmamıştır. Araştırmacıların değerlendirmelerine göre endürasyon, kızarıklık ve şişlik değerlendirmelerin $\geq$ %95’inde mevcut değildir veya hafif düzeydedir. Görsel analog skalasına göre gönüllü tarafından değerlendirilen enjeksiyon bölgesi ağrısı düşük olup, yoğunluğu zamanla azalmıştır.

Ekstrapiramidal belirtiler (EPS)

TREVICTA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda; gönüllülerin %3.9'unda akatizi, %0.8'inde diskinezi, %0.9'unda distoni, %3.6'sında parkinson ve %1.4'ünde tremor bildirilmiştir.

Ekstrapiramidal belirtiler (EPS), aşağıdaki terimlerin birleştirilmiş bir analizini içermiştir: parkinson (ekstrapiramidal bozukluk, ekstrapiramidal belirtiler, on-off fenomeni, Parkinson hastalığı, parkinson krizi, aşırı tükürük salgısı, kas-iskelet sisteminde sertlik, parkinsonizm, salya artışı, kas gerginliği, bradikinezi, hipokinezi, maske yüz, kas gerginliği, akinezi, ense sertliği, parkinson tipi yürüyüş, glabellar refleks anormallliği ve parkinson tipi istirahat tremorunu içerir), akatizi (akatizi, huzursuzluk, hiperkinezi ve huzursuz bacak sendromunu içerir), diskinezi (diskinezi, kore, hareket bozukluğu, kas çekilmesi, koreatetoz, atetoz ve kas seğirmesini içerir), distoni (distoni, boyun spazmı, emprostotonus, okülojirik kriz, oromandibular distoni, sardonik gülme, tetani, hipertoni, tortikolis, istemsiz kas kasılmaları, kas kontraktürü, blefarospazm, okülojirasyon, dil felci, yüz spazmı, laringospazm, miyotoni, opistotonus, orofaringeal spasm, plörototonus, dil spazmı ve çene kilitlenmesini içerir) ve tremor.

Kilo Artışı

Uzun dönemli randomize tedavi bırakma çalışmasında, vücut ağırlığında çift kör başlangıç noktasından çift kör sonlanım noktasına $\geq$ %7 oranında anormal artışlar TREVICTA grubundaki gönüllülerin %10'unda ve plasebo grubundaki gönüllülerin %1'inde bildirilmiştir. Diğer taraftan, çift kör başlangıç ile çift kör sonlanım noktası arasında vücut ağırlığında gözlenen anormal azalmalar ($\geq$ %7), TREVICTA grubundaki gönüllülerin %1'i ve plasebo grubundaki gönüllülerin %8'i için bildirilmiştir. Çift kör başlangıç ile çift kör sonlanım noktası arasında ortalama vücut ağırlığı değişiklikleri, TREVICTA grubu için +0.94 kg ve plasebo grubu için -1.28 kg olmuştur.

Hiperprolaktinemi

Uzun dönemli randomize tedavi bırakma çalışmasının çift kör fazında, TREVICTA grubunda plasebo grubundan daha yüksek oranda erkek ve kadın hastada prolaktin düzeylerinin referans aralığının (erkeklerde >13.13 ng/mL ve kadınlarda >26.72 ng/mL) üzerine yükseldiği kaydedilmiştir (sırasıyla %9'a karşın %3 ve %5'e karşın %1). TREVICTA grubunda, çift kör başlangıç noktasından çift kör sonlanım noktasına ortalama değişiklik erkekler için +2.90 ng/mL (plasebo grubunda -10.26 ng/mL) ve kadınlar için +7.48 ng/mL (plasebo grubunda -32.93 ng/mL) olarak bulunmuştur. TREVICTA grubunda bir kadın gönüllüde

(%2.4) amenore advers reaksiyonu ortaya çıkarken, plasebo grubundaki kadın gönüllülerde potansiyel olarak prolaktin ile ilgili advers reaksiyonlar kaydedilmemiştir. İki gruptaki erkek gönüllülerde de potansiyel olarak prolaktin ile ilgili advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Sınıf etkileri

Antipsikotikler ile QT uzaması, ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi), ani açıklanamayan ölüm, kardiyak arrest ve Torsade de pointes ortaya çıkabilir.

Antipsikotik tıbbi ürünler ile pulmoner emboli ve derin ven trombozu vakaları da dahil olmak üzere venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiştir (sıklığı bilinmemektedir).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Genel olarak, beklenen bulgu ve belirtiler; sersemlik ve sedasyon, taşikardi ve hipotansiyon, QT uzaması ve ekstrapiramidal belirtiler gibi paliperidonun bilinen farmakolojik etkilerinin artmasından kaynaklanmaktadır. Oral paliperidon ile doz aşımı koşullarında, bir hastada torsade de pointes ve ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir. Akut doz aşımı durumunda, birden çok ilacın dahil olabileceği ihtimali düşünülmelidir.

Tedavi

Tedavi ihtiyaçları ve iyileşme değerlendirilirken, ilacın uzun etkili yapısı ve paliperidonun uzun eliminasyon yarılanma ömrü göz önünde bulundurulmalıdır. Paliperidonun spesifik bir antidotu yoktur. Genel destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Açık bir hava yolu oluşturularak korunur ve yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanır.

Derhal kardiyovasküler monitorizasyona başlanmalı ve bu bağlamda, olası aritmiler için sürekli elektrokardiyografik izlem gerçekleştirilmelidir. Hipotansiyon ve dolaşım yetmezliği, intravenöz sıvı ve/veya sempatomimetik ajanlar gibi uygun tedbirler ile tedavi edilmelidir.

Şiddetli ekstrapiramidal belirtilerin görülmesi durumunda, antikolinerjik ajanlar uygulanmalıdır. Yakın gözetim ve takip, hasta iyileşinceye dek devam etmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, diğer antipsikotikler

ATC kodu: N05AX13

TREVICTA (+) ve (-)-paliperidonun rasemik bir karışımını içerir.

Etki mekanizması

Paliperidon, monoamin etkileri selektif olarak bloke eden bir ajanıdır ve geleneksel nöroleptiklerden farklı farmakolojik özelliklere sahiptir. Paliperidon serotonerjik 5-HT₂ ve dopaminerjik D₂ reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Ayrıca paliperidon, alfa 1 adrenerjik reseptörleri ve biraz daha az düzeyde H₁ histaminerjik ve alpha 2 adrenerjik reseptörleri bloke eder. (+) ve (-) paliperidon enantiyomerlerinin farmakolojik aktivitesi kalitatif ve kantitatif olarak benzerlik gösterir.

Paliperidon, kolinerjik reseptörlere bağlanmaz. Paliperidon, şizofreni belirtilerini hafiflettiği düşünülen güçlü bir D₂-antagonisti olmakla beraber; geleneksel nöroleptiklerden daha az katalepsiye yol açar ve motor fonksiyonları daha düşük oranda azaltır. Merkezi sinir sisteminde santral serotonerjik antagonizmaya hakim olması, paliperidonun ekstrapiramidal yan etkilere yol açma eğilimini azaltabilir.

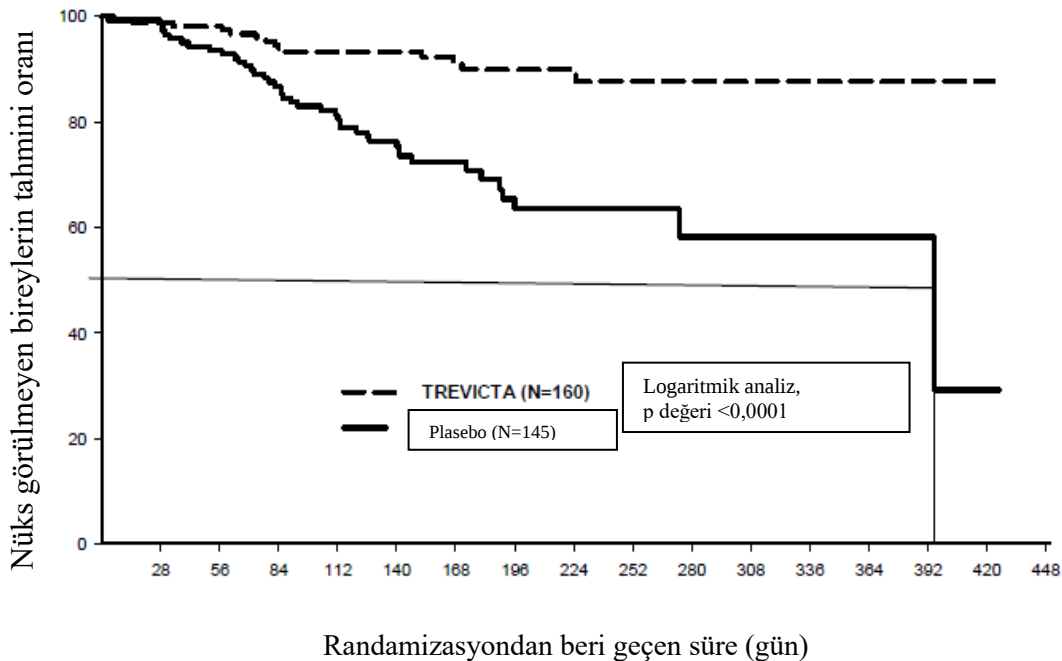
Klinik etkililik

TREVICTA'nın en az 4 ay süreyle 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ve son iki dozu aynı yitilik ile yeterli düzeyde tedavi edilmiş olan gönüllülerde şizofreninin idame tedavisi için etkililiği, uzun dönemli randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir tedavi bırakma çalışmasında ve uzun dönemli, çift kör, aktif kontrollü bir non-inferiority çalışmasında değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da birincil sonuç relapsa dayalı olmuştur.

Uzun dönemli randomize tedavi bırakma çalışmasında, şizofreni için DSM-IV kriterlerini karşılayan 506 yetişkin gönüllü açık etiketli geçiş fazına kaydedilmiş ve 17 hafta süreyle (5. ve 9. haftalarda doz ayarlamaları yapılmıştır) deltoid veya gluteal kasına esnek dozlarda uygulanan 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ile tedavi edilmiştir (50-150 mg). Daha

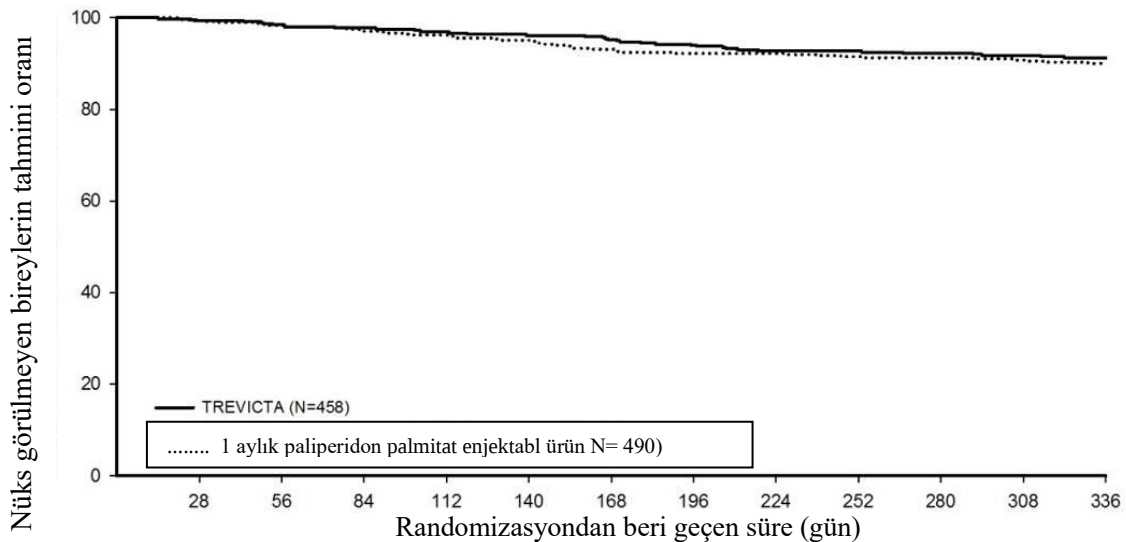
sonra, açık etiketli stabilizasyon fazında toplam 379 gönüllüye deltoid veya gluteal kasından tek bir TREVICTA dozu uygulanmıştır (doz, son 1 aylık paliperidon palmitat dozunun 3.5 katıdır). On iki haftalık stabilizasyon fazının sonunda klinik açıdan stabil olduğu kabul edilen gönüllüler, değişken süreli bir çift kör fazda TREVICTA veya plaseboya 1:1 oranında randomize edilmiştir (TREVICTA dozu stabilizasyon fazında alınan son dozun aynısıdır; bu doz çift kör faz süresince sabit kalmıştır). Bu dönemde, belirti açısından stabil olan 305 gönüllü relaps, erken bırakma veya çalışma sonuna kadar TREVICTA (n=160) veya plasebo (n=145) tedavisine devam edecek şekilde randomize edilmiştir. Birincil etkinlik değişkeni, ilk relapsa kadar geçen süredir. 283 gönüllü randomize edildiği ve 42 relaps olayı gözlemlendiği zaman gerçekleştirilen önceden planlanmış ara bir analiz temel alınarak çalışma sonlandırılmıştır.

Final analizi (N=305) temel alınarak, çift kör faz sırasında plasebo grubundaki 42 gönüllü (%29.0) ve TREVICTA grubundaki 14 gönüllü (%8.8) bir relaps deneyimlemiştir. Tehlike oranı 3.81 olmuş (%95 GA: 2.08, 6.99) ve plasebo karşısında TREVICTA ile relaps riskinde %74 oranında bir azalma olduğu görülmüştür. Tedavi grubuna göre relapsa kadar geçen süre bir Kaplan-Meier eğrisiyle Şekil 1'de gösterilmektedir. İki tedavi grubu arasında relapsa kadar geçen sürede TREVICTA lehinde anlamlı bir farklılık ($p<0.0001$) vardı. Plasebo grubundaki (medyan 395 gün) relapsa kadar geçen süre, TREVICTA grubuna ait değerden anlamlı derecede daha kısaydı (relaps yaşayan gönüllü oranının [%8.8] düşük olması sebebiyle medyan değer tahmin edilememektedir).



Şekil 1. Zamana karşı relapsı kıyaslayan Kaplan-Meier Grafığı – Final Analizi

Non-inferiority çalışmasında, şizofreni için DSM-IV kriterlerini karşılayan akut olarak hasta olan 1429 gönüllü (başlangıçtaki ortalama PANSS toplam skoru: 85.7) açık etiketli faza kaydedilerek, 17 hafta süreyle 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ile tedavi edilmiştir. 5. ve 9. hafta enjeksiyonlarında doz ayarlaması yapılabilir (50 mg, 75 mg, 100 mg veya 150 mg) ve enjeksiyon bölgesi deltoid veya gluteal olabilirdi. 14. ve 17. haftalarda randomizasyon kriterlerini karşılayan 1016 gönüllü 48 hafta süreyle her ay 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat enjeksiyonlarını almaya devam etmek veya 1 aylık enjektabl paliperidon palmitatın 9. ve 13. haftalardaki dozunun 3.5 katı bir dozda TREVICTA tedavisine geçiş yapmak için 1:1 oranında randomize edilmiştir. Gönüllülere, her 3 ayda bir TREVICTA ve körlük özelliğini sürdürmek için diğer aylarda enjektabl plasebo ilaç verilmiştir. Çalışmanın birincil etkinlik sonlanım noktası, Kaplan-Meier 48 haftalık tahminine göre 48 haftalık çift kör fazın sonunda relaps yaşamamış olan gönüllülerin yüzdesidir (TREVICTA: %91.2, 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat: %90.0). İki grupta da relapsa kadar geçen medyan süre, relaps yaşayan gönüllü oranının düşük olması nedeniyle değerlendirilememiştir. Tedavi grupları arasındaki fark (%95 GA) %1.2 (-% 2.7, % 5.1) olmuş, - % 10'luk marja dayanan non-inferiority kriterini karşılamıştır. Dolayısıyla, TREVICTA tedavi grubu 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ile en azından eşdeğerlik sergilemiştir. Açık etiketli stabilizasyon fazında gözlenmiş olan, Kişisel ve Sosyal Performans ölçeği (PSP) ile ölçülen işlevsel düzeltilmeler, çift kör fazda her iki tedavi grubunda da devam etmiştir.



Şekil 2: TREVICTA ve 1 aylık enjektabl paliperidon palmitatı karşılaştıran relapsa kadar geçen Kaplan-Meier süre grafiği

Her iki çalışmada da elde edilen etkililik sonuçları, popülasyon alt grupları (cinsiyet, yaş ve ırk) arasında tutarlı olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Sudaki çözünürlüğü son derece düşük olan 3 aylık paliperidon palmitat formülasyonu, intramüsküler enjeksiyondan sonra paliperidona hidrolize olup sistemik dolaşıma girmeden önce yavaşça çözünür. Etkin maddenin salınımı 1. gün kadar erken başlar ve 18 ay kadar uzun süre devam eder.

Bu paragrafta sunulan veriler, popülasyon farmakokinetiği analizine dayanmaktadır. İntramüsküler yoldan uygulanan tek bir TREVICTA dozundan sonra, paliperidonun plazma konsantrasyonları 30-33 günlük medyan sürede (T_{maks}) yavaş yavaş artarak maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşmıştır. Deltoid kasına 175-525 mg dozlarda intramüsküler TREVICTA enjeksiyonu ile gluteal kasına enjeksiyon ile görülenden ortalama %11-12 oranında daha yüksek bir C_{maks} değeri gözlenmiştir. TREVICTA'nın salınım profili ve dozlama rejimi, uzatılmış terapötik konsantrasyonlara yol açar. TREVICTA uygulamasını takiben toplam paliperidon maruziyeti, 175-525 mg doz aralığında dozla orantılı ve C_{maks} için neredeyse dozla orantılı olmuştur. TREVICTA dozu için ortalama kararlı durum tepe:vali oranı, gluteal uygulamadan sonra 1.6 ve deltoid uygulamadan sonra 1.7 olarak bulunmuştur.

TREVICTA uygulamasından sonra, paliperidonun (+) ve (-) enantiyomerleri karşılıklı dönüşerek, EAA (+):(-) oranı yaklaşık 1.7-1.8'e ulaşmıştır.

Dağılım:

Rasemik paliperidon plazma proteinlerine %74 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Oral hızlı salınımlı ^{14}C -paliperidon ile yapılan bir çalışmada, 1 mg hızlı salınımlı ^{14}C -paliperidon tek bir dozda uygulandıktan sonra, dozun %59'u idrarda değişmeden atılmış, paliperidonun geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilmediğine işaret edilmiştir. *In vivo* olarak dört metabolik yolak tanımlanmış, bunların hiçbirisi dozun %10'undan fazlasını oluşturmamıştır: dealkilasyon, hidroksilasyon, dehidrojenasyon ve benzisoksazol bölünmesi.

In vitro çalışmalar paliperidon metabolizmasında CYP2D6 ve CYP3A4'ün rol oynadığını düşündürmüş olsa da, bu izozimlerin paliperidon metabolizmasında anlamlı bir rol oynadığına dair herhangi bir *in vivo* kanıt bulunmamaktadır. Popülasyon farmakokinetiği analizlerinde, CYP2D6 substratlarının yoğun ve zayıf metabolizörleri arasında oral paliperidon uygulamasından sonra paliperidonun görünür klerensi açısından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, paliperidonun CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP3A5 gibi sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını önemli ölçüde inhibe etmediğini göstermektedir.

In vitro çalışmalarda, paliperidonun bir P-gp substratı ve yüksek konsantrasyonlarda P-gp'nin zayıf bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. *In vivo* veriler mevcut değildir ve klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Popülasyon farmakokinetiği analizine göre, 175-525 mg doz aralığında TREVICTA uygulamasını takiben paliperidonun medyan görünür yarılanma ömrü, deltoid enjeksiyonlarından sonra 84-95 gün ve gluteal enjeksiyonlardan sonra 118-139 gün olarak bulunmuştur.

Eliminasyon:

Uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda ve %11'i dışkıda saptanmıştır.

Diğer paliperidon formülasyonları ile uzun etkili 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu karşılaştırılması

TREVICTA, 3 aylık bir süre için paliperidon uygulamak için tasarlanmış iken; 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu aylık olarak uygulanmaktadır. TREVICTA, 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun karşılık gelen dozundan 3.5 kat daha yüksek dozlarda (bkz. Bölüm 4.2) uygulandığında, 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun karşılık gelen aylık dozları ve paliperidon uzatılmış salınlı tabletlerin karşılık gelen günlük dozları ile elde edilenlere benzer paliperidon maruziyetleri ile sonuçlanmıştır. TREVICTA için maruziyet aralığı, paliperidon uzatılmış salınlı tabletlerin onaylanmış doz yitiliklerine yönelik maruziyet aralığı dahilindedir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

TREVICTA uygulamasını takiben toplam paliperidon maruziyeti, 75'den - 525 mg'lık doz aralığının üzerinde, paliperidon C_{maks} ve eğri altındaki alan deltoid ve gluteal enjeksiyon bölgelerinin yanı sıra genel olarak doz ile orantılı olarak artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Paliperidon geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilmemektedir. TREVICTA karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiş olmasına rağmen, hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf B) gönüllülere oral paliperidon uygulandığında, serbest paliperidonun plazma konsantrasyonları sağlıklı gönüllülerdeki düzeylere benzerlik göstermiştir. Paliperidon, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

TREVICTA, böbrek yetmezliği olan hastalarda sistematik olarak araştırılmamıştır. Paliperidon 3 mg uzatılmış salımlı tabletin tek bir oral dozunun atılımı, değişken derecelerde böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde incelenmiştir. Paliperidonun eliminasyonu, azalan tahmini kreatinin klerensi ile azalmıştır. Toplam paliperidon klerensi, hafif böbrek yetmezliği ($CrCl = 50$ ila < 80 mL/dk) olan gönüllülerde ortalama %32, orta şiddetli böbrek yetmezliği ($CrCl = 30$ ila < 50 mL/dk) olan gönüllülerde %64 ve şiddetli böbrek yetmezliği ($CrCl = 10$ ila < 30 mL/dk) olan gönüllülerde %71 oranında azalmış; sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında maruziyette (EAA_{alt}) sırasıyla 1.5, 2.6 ve 4.8 kat ortalama artışa karşılık gelmiştir.

Yaşlılarda:

Popülasyon farmakokinetiği analizinde, yaşa bağlı farmakokinetik farklılıklara dair bir kanıt görülmemiştir.

Vücut kitle indeksi (VKİ)/vücut ağırlığı:

Fazla kilolu ve obez gönüllülerde daha düşük C_{maks} değeri gözlenmiştir. TREVICTA ile görünür kararlı durumda, vadi konsantrasyonlar normal, fazla kilolu ve obez gönüllüler arasında benzer olmuştur.

İrk:

Popülasyon farmakokinetiği analizinde, ırka bağlı farmakokinetik farklılıklara dair bir kanıt görülmemiştir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği analizinde, cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklara dair bir kanıt görülmemiştir.

Sigara kullanım durumu:

İnsan karaciğer enzimlerinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalara göre paliperidon bir CYP1A2 substratı değildir; dolayısıyla sigara kullanımının paliperidon farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamalıdır. Sigara kullanımının paliperidon farmakokinetiği üzerindeki etkisi TREVICTA ile araştırılmamıştır. Oral paliperidon uzatılmış salımlı tabletlere ilişkin verilere dayalı bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, paliperidon maruziyetinin sigara içenlerde içmeyenlerden biraz daha düşük olduğu görülmüştür. Bu farklılığın, klinik ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Intramüsküler paliperidon palmitatın (1 aylık formülasyon) ve oral paliperidonun sıçanlara ve köpeklere uygulandığı tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, sedasyon ve meme bezleri ile genital organlar üzerinde prolaktin aracılı etkiler gibi çoğunlukla farmakolojik etkiler görülmüştür. Paliperidon palmitat tedavisi uygulanan hayvanlarda, intramüsküler enjeksiyon bölgesinde enflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir. Nadiren apse oluşumu görülmüştür.

Sıçanlar ve insanlarda yaygın şekilde paliperidona dönüştürülen oral risperidon ile yürütülen sıçan üreme çalışmalarında, yavruların doğum kilosu ve sağkalımı üzerinde advers etkiler meydana gelmiştir. Paliperidon palmitat, maksimum tavsiye edilen 525 mg dozda insanlardaki maruziyet düzeyinin 2.2 katına karşılık gelen en yüksek doza (160 mg/kg/gün) kadar gebe sıçanlara intramüsküler yoldan uygulandığında, embriyotoksisite veya malformasyon gözlenmemiştir. Gebe hayvanlara uygulanan diğer dopamin antagonistleri, yavruların öğrenme ve motor gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açmıştır.

Paliperidon palmitat ve paliperidon genotoksik etki sergilememiştir. Sıçanlar ve farelerde risperidon ile yapılan oral karsinogenisite çalışmalarında, hipofiz bezi adenomları (farelerde), endokrin pankreas adenomları (sıçanlarda) ve meme bezi adenomlarında (her iki türde de) artışlar görülmüştür. İntramüsküler olarak enjekte edilen paliperidon palmitatın karsinojenik potansiyeli sıçanlarda değerlendirilmiştir. Dişi sıçanlarda, ayda 10, 30 ve 60 mg/kg dozlarda meme bezi adenokarsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Erkek sıçanlarda ise, maksimum tavsiye edilen insan dozunun (525 mg) 0.6 ve 1.2 katı olan ayda 30 ve 60 mg/kg dozlarda meme bezi adenomları ve karsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu tümörler uzun süren dopamin D₂ antagonizması ve hiperprolaktinemi ile ilgili olabilir. Kemirgenlerde görülen bu tümör bulgularının insanlara yönelik risk ile ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20

Polietilen glikol 4000

Sitrik asit monohidrat

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu ilaç, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerde ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpası, geri kaçış kilidi ve ince duvarlı 22G 1.5 inç (0.72 mm x 38.1 mm) emniyetli iğne ve ince duvarlı 22G 1 inç (0.72 mm x 25.4 mm) emniyet iğnesi takılı uç kapak (bromobutil lastik) ile birlikte kullanıma hazır dolu enjektör (siklik-olefin-kopolimer).

Ambalaj büyüklüğü:

Her paket, kullanıma hazır 1 dolu enjektör ve 2 iğne içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler

Aşağıda sunulan bilgiler, sadece sağlık profesyonellerine yöneliktir ve tam reçeteleme bilgisi (Kısa Ürün Bilgisi) ile birlikte sağlık profesyonelleri tarafından okunmalıdır.



Uygulamayı 3 ayda bir gerçekleştirin



Şırıngayı en az 15 saniye süreyle kuvvetlice çalkalayın

Yalnızca intramüsküler enjeksiyon içindir. Diğer hiçbir yoldan uygulamayın.

Önemli

Kullanmadan önce bu talimatların tamamını okuyun. TREVICTA'nın başarılı biçimde uygulanmasına yardımcı olmak için verilen bu adım adım Kullanım Talimatları yakinen izlenmelidir.

TREVICTA, tek enjeksiyon olarak bir sağlık profesyoneli tarafından uygulanmalıdır. Dozu, çoklu enjeksiyonlara **BÖLMEYİN**.

TREVICTA yalnızca intramüsküler yoldan kullanıma yöneliktir. Kan damarının içerisine enjekte etmemeye özen göstererek, kasın içerisine yavaşça enjekte edin.

Dozlama

TREVICTA, **3 ayda bir kez** uygulanmalıdır.

Hazırlama

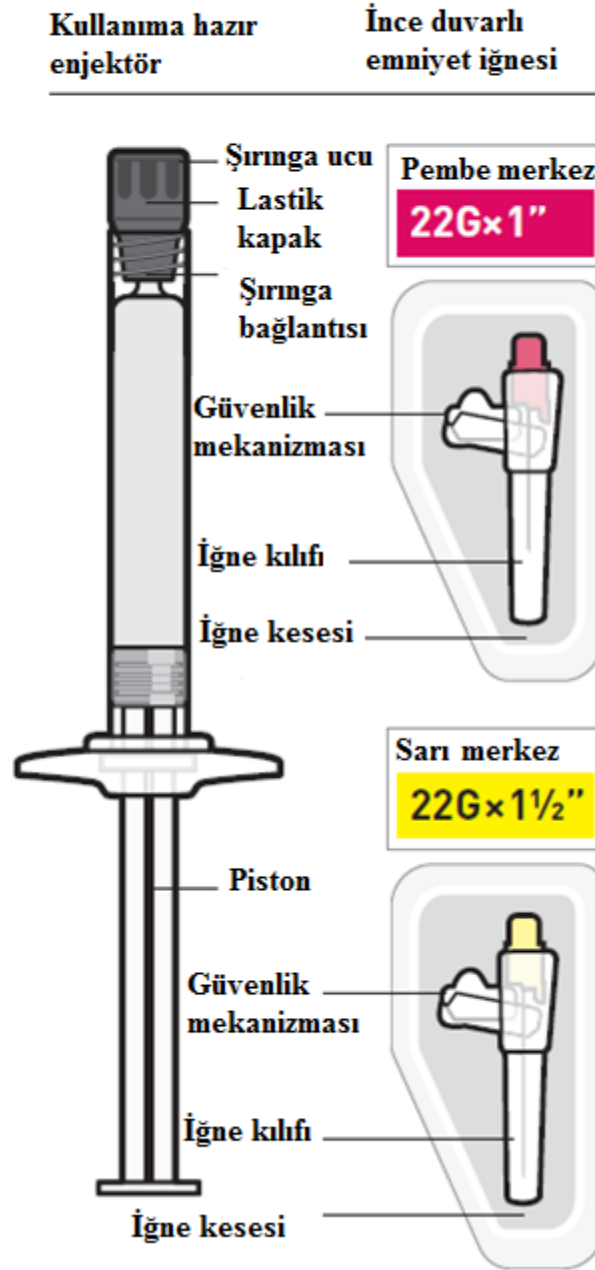
Etiketi enjektörden çıkartın ve hasta kaydına yapıştırın.

TREVICTA'nın, 1 aylık enjektabl paliperidon palmitat ürününden **daha uzun süre ve daha kuvvetlice çalkalanması** gerekmektedir. **Uygulamadan önceki 5 dakika içerisinde**, enjektör ucu yukarıya bakacak şekilde **en az 15 saniye süreyle** çalkalayın (bkz. Adım 2).

İnce Duvarlı Emniyetli İğne Seçimi

İnce duvarlı emniyetli iğneler, TREVICTA ile kullanım için tasarlanmıştır. **Yalnızca TREVICTA ambalajında temin edilen iğnelerin kullanılması** önemlidir.

Doz paketi içeriği

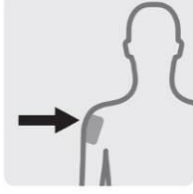


1

İğne seçimi

İğne seçimi, enjeksiyon bölgesine ve hastanın ağırlığına göre belirlenir.

Deltoid kasına enjeksiyon uygularken



Hastanın kilosu:

90 kg'dan az

pembe merkez

22G × 1"

Gluteal kasına enjeksiyon uygularken



Hastanın kilosundan bağımsız olarak:

sarı merkez

22G × 1½"

90 kg veya üzeri

sarı merkez

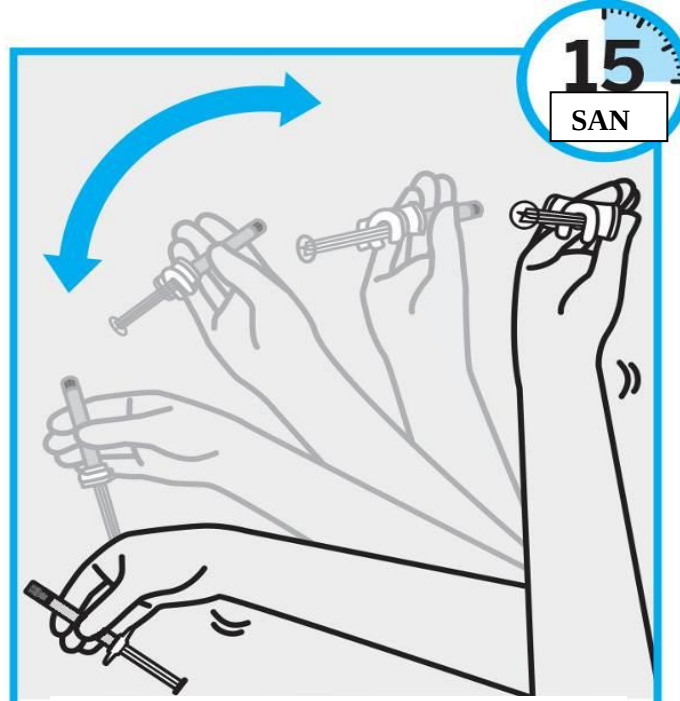
22G × 1½"



Kullanılmamış iğneyi, onaylanmış bir keskin ve delici alet kabında derhal bertaraf edin. Daha sonra kullanmak üzere saklamayın.

2

Enjeksiyon için hazırlık



En az 15 saniye süreyle kuvvetlice ÇALKALAYIN

Enjektörün ucu yukarı bakacak şekilde, en az 15 saniye süreyle homojen bir süspansiyon elde edinceye kadar **gevşek bilek hareketiyle KUVVETLİCE ÇALKALAYIN**.

NOT: Bu ilacın, 1 aylık paliperidon palmitat enjektabl ürününden daha uzun süre ve daha kuvvetlice çalkalanması gerekmektedir.



Çalkaladıktan hemen sonra bir sonraki adıma geçin. **Enjeksiyondan önce 5 dakikadan fazla süre geçerse**, ilacı yeniden süspanse etmek için **enjektörü, ucu yukarı bakacak şekilde en az 15 saniye süreyle tekrar kuvvetlice çalkalayın**.

Süspansiyon kontrol edilir

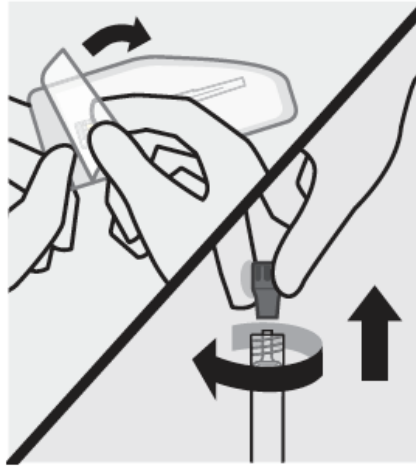


Enjektör en az 15 saniye süreyle çalkalandıktan sonra, izleme penceresinden süspansiyonun görünüşü kontrol edilir.

Süspansiyon tekdüze ve süt beyazı renkte olmalıdır.

Küçük hava kabarcıklarının görülmesi de normaldir.

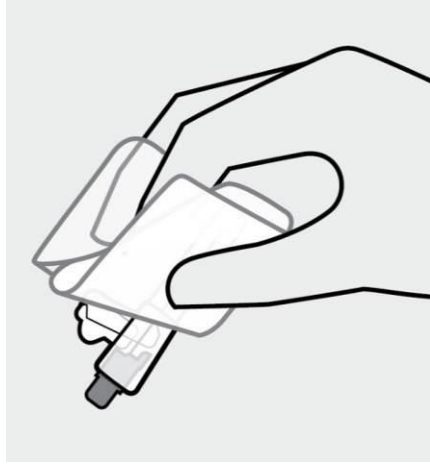
İğne poşeti açın ve kapağı çıkartın



İlk olarak, arka kapağı yarısına kadar soyarak iğne poşetini açın. Temiz bir yüzeyin üzerine yerleştirin.

Daha sonra, enjektörü dik tutarak, lastik başlığı çevirin ve çekerek çıkartın.

İğne poşetini kavrayın



İğne kapağını ve plastik tepsiyi geriye doğru kıvrırın. Ardından, şekilde gösterildiği gibi iğne kılıfını poşetten sıkıca kavrayın.

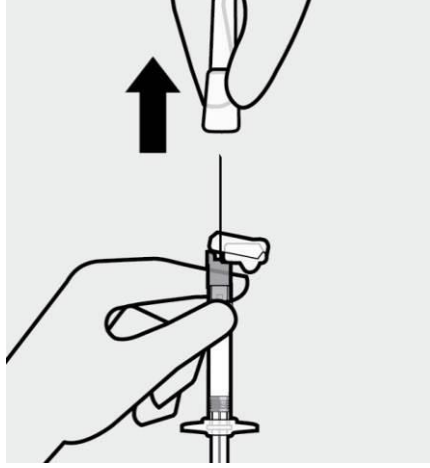
İğneyi takın



Diğere linizle, enjektörü luer bağlantısından tutun ve saat yönünde nazıkçe çevirerek emniyetli iğneye takın.

Enjektör ve iğne emniyetli bir şekilde takılıncaya dek poşeti **çıkartmayın**.

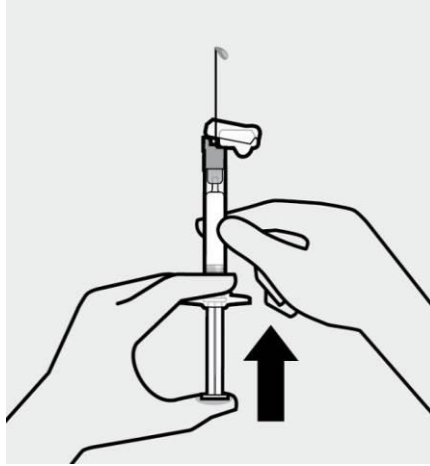
İğne kılıfını çıkartın



İğne kılıfını iğneden dik olarak çıkartın

Kılıfı bükmeyin; bu, iğnenin enjektörden çıkmasına neden olabilir.

Hava kabarcıklarını giderin



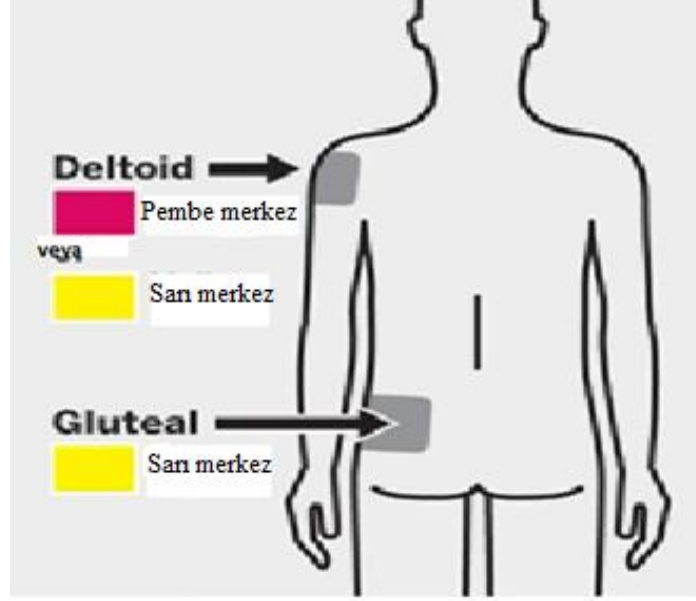
Enjektörü dik tutun ve hava kabarcıklarının üste çıkması için nazikçe vurun.

Havayı gidermek için, piston çubuğuna yukarı doğru yavaşça ve dikkatlice bastırın.

3

Enjeksiyon

Doz enjekte edilir



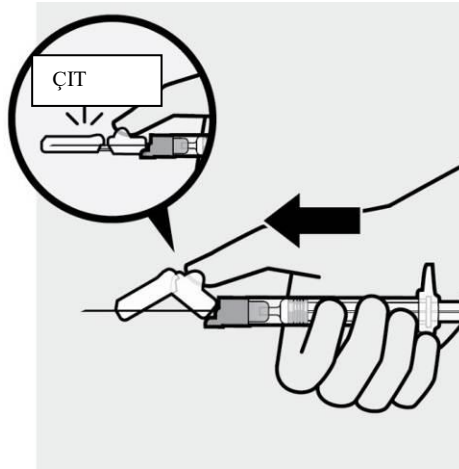
Enjektörün tüm içeriğini, deltoid veya gluteal kasının içerisine intramüsküler olarak yavaşça enjekte edin.

Diğer yollardan uygulamayın.

4

Enjeksiyondan sonra

İğneyi oturtun



Enjeksiyonu tamamladıktan sonra, başparmağınızı veya düz bir yüzeyi kullanarak iğnenin emniyet mekanizmasına oturduğundan emin olun. İğne, “çıt” sesi geldiğinde yerine oturmuş olur.

Düzgünce bertaraf edilir



Enjektör ve kullanılmamış iğne, onaylanmış bir keskin ve delici alet kabında bertaraf edilir.



İnce duvarlı emniyetli iğneler, TREVICTA ile kullanım için özel olarak tasarlanmıştır. Kullanılmamış iğneler bertaraf edilmeli ve ileride kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel : 0 216 538 20 00

Faks : 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2017/239

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07 Nisan 2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ