ゼプリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ
ゼプリオン TRI 水懸筋注 263 mg シリンジ
ゼプリオン TRI 水懸筋注 350 mg シリンジ
ゼプリオン TRI 水懸筋注 525 mg シリンジ

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ER	徐放性製剤（extended-release）
LAI	持効性注射剤（long-acting injectable）
PP1M	パリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（paliperidone palmitate 1-month formulation）
PP3M	パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（paliperidone palmitate 3-month formulation）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり，本邦では経口剤であるパリペリドン徐放性製剤（パリペリドン ER，インヴェガ®錠）及び持効性注射剤（LAI）であるパリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（PP1M，ゼプリオン®水懸筋注シリンジ）の 2 種類の製剤が市販されている。今回，PP1M を製剤学的に変更し，薬物の[redacted]を[redacted]することで持効性を高めた LAI であるパリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（PP3M）を申請する。本剤は PP1M が 4 カ月以上投与され症状が安定した統合失調症患者の治療を目的として開発され，米国・欧州を含む約 80 カ国（2020 年 5 月時点）で承認されている。

統合失調症治療は抗精神病薬による薬物治療が基本である。患者自身が治療に前向きになり服薬アドヒアランスが向上することが，統合失調症の長期的な薬物治療で有効な血漿中薬物濃度を維持するために重要であり，再発や再入院の予防及び遅延といった治療上のベネフィットを最大化させる。2009 年の統合失調症治療ガイドラインでは，再発予防には服薬継続が明らかに有効であり，継続的な服薬が難しい例では患者への十分な情報提供と同意を前提にデポ剤（LAI）の使用が選択肢の一つになるとされている[1)]。また，2017 年の日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドラインでも，服薬アドヒアランスの低下により再発を繰り返している患者では同意の下で LAI を使用することが望ましいとされ，毎日の服薬からの解放等の理由から患者が LAI を希望する場合には LAI の使用が強く推奨されている[2)]。現在日本で市販されている抗精神病薬 LAI の 1 回投与あたりの持続時間は 2～4 週間であるが，PP3M はこれら LAI と比較して持続時間が 3 倍以上長く，抗精神病薬の注射頻度を 12 週に 1 回に減少でき，注射時疼痛や投与部位反応等の注射に関連した身体的及び精神的負担を軽減させる。また，投与時に要する処置時間が PP3M では 12 週に 1 度となるため，心理社会的治療により多くの時間を割くことが出来ること，心理社会的治療の実施時間の増加は，非薬物療法の内容や頻度の見直しに繋がることが期待され，結果として投与の有無にかかわらず通院頻度を患者ごとに適切に設定できること，通院間隔を調整しやすくなることは患者自身の社会復帰の機会を増やすこと，さらに，通院に伴う介助者の負担軽減等も考えられることから，総合的に患者の生活環境のより一層の改善が期待できる。これらのことから，PP3M は有用な LAI 治療の選択肢になり得ると考える。

本剤の開発では，薬物動態及び安全性を評価する目的で統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（PSY-1005 試験）を実施した。また，申請する効能又は効果並びに用法及び用量での本剤の有効性及び安全性を評価する目的で統合失調症患者を対象に本剤を PP1M と比較した国際共同第 III 相臨床試験（PSY-3011 試験）及び本剤をプラセボと比較した海外第 III 相臨床試験（PSY-3012 試験）を実施した。PSY-3011 試験では，48 週間の二重盲検期終了時の非再発率で本剤の PP1M に対する非劣性が検証された。また，日本人集団と全被験者集団で本剤の有効性が PP1M に対して非劣性であることが一貫して示され，日本人集団と非日本人集団での安全性に関する知見に大きな差異はなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった。統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした PSY-1005 試験により本剤の薬物動態及び安全性が確認され，統合失調症患者を対象とした PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験により本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，これら 3 試験からなる臨床データパッケージを用いて本申請を行うこととした。

起源又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。

本申請に関する品質に関する試験，非臨床試験及び臨床試験の経緯を，それぞれ表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類
統合失調症の概要及び薬物治療の現状	2.5.1.2　開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3　臨床開発計画 2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言
非臨床試験の概略	2.4　非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対する本剤の有用性	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質に関する試験の経緯

試験項目	試験対象	実施時期
規格及び試験方法, 分析法バリデーション	製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-3 非臨床試験の経緯

試験項目	試験内容	試験番号等	実施時期
局所刺激性試験	ミニブタ 12 週間	TOX8249 （評価資料）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
局所刺激性試験	ミニブタ 12 週間	TOX10172 （評価資料）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の経緯

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
I	海外	統合失調症患者及び 統合失調感情障害患者	R092670-PSY-1005 （参考資料）	2008 年 2 月～2014 年 5 月
III	海外	統合失調症患者	R092670-PSY-3012 （評価資料）	2012 年 4 月～2014 年 4 月
III	海外及び 国内	統合失調症患者	R092670-PSY-3011 （評価資料）	2012 年 4 月～2015 年 3 月

参考文献

1）　精神医学講座担当者会議. 統合失調症治療ガイドライン. 2009.

2）　日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 2017.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

パリペリドンパルミチン酸エステル 3 ヵ月製剤は，米国・欧州を含む約 80 カ国（2020 年 5 月時点）で承認されている。

米国及び欧州における本剤の承認状況を，それぞれ表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す。また，本剤の企業中核データシート（CCDS），米国の添付文書及び欧州の添付文書を添付する。

表 1.6-1 米国における本剤の承認状況

販売名	INVEGA TRINZA
許可年月日	2015 年 5 月 18 日
剤形・含量	白色から微黄白色の筋肉内注射用持効性懸濁液であり、パリペリドンパルミチン酸エステルとして 273 mg，410 mg，546 mg，819 mg を含有する。
効能・効果	INVEGA TRINZA（パリペリドンパルミチン酸エステル）3 ヵ月製剤は、INVEGA SUSTENNA（パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤）を 4 ヵ月以上投与し、適切に治療された統合失調症患者の治療に適応される
用法・用量	1.　投与方法 INVEGA TRINZA は 3 ヵ月に 1 回投与すること。 注射は毎回医療専門家が行うこと。 非経口製剤は、製品や容器に異物の混入や変色がないか、投与前に目視で点検すること。**シリンジを 15 秒以上激しく振り、懸濁液が均質になるよう調製することが重要である。INVEGA TRINZA は、激しく振った後 5 分以内に注射すること。** INVEGA TRINZA は筋肉内のみに投与すること。他の経路で投与しないこと。誤って血管内に注射しないよう十分に注意すること。1 回の注射で全量を投与し、1 回量を分割して投与しないこと。三角筋内又は臀部筋内の深部まで緩徐に投与する。 INVEGA TRINZA は、INVEGA TRINZA パックに同梱したシンウォール針を使って投与すること。閉塞のリスクを軽減するため、INVEGA TRINZA はパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤パックの注射針、又は他の市販注射針を使用しないこと。 **三角筋注射** INVEGA TRINZA の三角筋投与に推奨される注射針のサイズは、患者の体重により以下のとおり決定する。 ● 90 kg 未満の患者では 1 インチ、22G のシンウォール針が推奨される。 ● 90 kg 以上の患者では 1½インチ、22G のシンウォール針が推奨される。 三角筋の中央部分に投与する。三角筋注射では、左右の三角筋に交互に投与する。 **臀部筋注射** 患者の体重に関わらず、INVEGA TRINZA の臀部筋注射に推奨される注射針のサイズは、1½インチの 22G のシンウォール針である。臀部を四等分した外側上部に投与する。臀部筋注射では、左右の臀部筋に交互に投与する。 **不十分な投与** INVEGA TRINZA の不十分な投与を避けるため、**投与前にプレフィルドシリンジを 15 秒以上 5 分以内激しく振って懸濁液が均質になるよう調製し、注射中に針が詰まらないようにすること。** ただし、不十分な用量の投与が発生した場合は、シリンジに残った薬剤は**注射せず**、INVEGA TRINZA を追加投与**しない**。慎重に患者を観察し、次回 INVEGA TRINZA 3 ヵ月製剤を注射するまで臨床的に適切な経口剤を投与すること。 2.　統合失調症 **成人** INVEGA TRINZA は、INVEGA SUSTENNA（パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤）を 4 ヵ月以上投与し、適切に治療したことを確認後に使用すること。一貫した維持用量を確実にするため、最後から 2 回の INVEGA SUSTENNA の用量が、 INVEGA TRINZA の投与開始前の力価と同等であることが推奨される。 INVEGA TRINZA の初回投与は、表 1 に示すとおり、パリペリドンパルミチン酸エス

テル 1 ヵ月製剤の最終投与量を、前回の 1 ヵ月製剤の用量に基づいた INVEGA TRINZA の用量によって計画し、3.5 倍相当高い用量を使用して実施すること。INVEGA TRINZA は、パリペリドンパルミチン酸エステル 1 ヵ月製剤の毎月の投与予定日の最終日から 7 日前後して投与できる。

表 1　INVEGA TRINZA は INVEGA SUSTENNA により適切に治療された成人患者に投与する。

INVEGA SUSTENNA の最終投与量	最終投与後の INVEGA TRINZA の初回投与量
78 mg	273 mg
117 mg	410 mg
156 mg	546 mg
234 mg	819 mg

INVEGA SUSTENNA 39 mg の用量からの切替えについては試験を実施しなかった。

INVEGA TRINZA の初回投与量に従い、INVEGA TRINZA を 3 ヵ月に 1 回投与すること。必要であれば、患者個別の忍容性及び／又は有効性に応じて 273～819 mg の範囲内の用量単位で 3 ヵ月ごとに用量調整を行うことができる。INVEGA TRINZA は長時間作用性であるため、調整した用量に対する患者の反応は数ヵ月間現れない場合がある。

3.　未投与の場合

投与可能な範囲

INVEGA TRINZA を投与し忘れないこと。必要であれば、3 ヵ月後の投与予定日から 2 週間前後して投与できる。

最終投与日から 3½～4 ヵ月未投与

INVEGA TRINZA の最終投与日からの経過期間が 3½ヵ月以上 4 ヵ月未満の場合は、前回の INVEGA TRINZA の用量を可能な限り早急に投与し、その後は 3 ヵ月ごとに投与を続ける。

最終投与日から 4～9 ヵ月未投与

INVEGA TRINZA の最終投与日からの経過期間が 4 ヵ月以上 9 ヵ月以下の場合は、次回の INVEGA TRINZA の用量を投与しないこと。代わりに、表 2 に示した再開レジメンを使用すること。

表 2　INVEGA TRINZA の 4～9 ヵ月未投与後の再開レジメン

INVEGA TRINZA の最終投与量	INVEGA SUSTENNA の投与 1 回目と 2 回目の間は 1 週間空ける（三角筋内に投与）		その後の INVEGA TRINZA の投与（三角筋内[a]又は臀部筋内に投与）
	1 日目	8 日目	8 日目の投与から 1 ヵ月後
273 mg	78 mg	78 mg	273 mg
410 mg	117 mg	117 mg	410 mg
546 mg	156 mg	156 mg	546 mg
819 mg	156 mg	156 mg	819 mg

a　体重別の三角筋用注射針の選択における取り扱い方法を参照のこと。

最終投与日から 9 ヵ月超未投与

INVEGA TRINZA の最終投与日からの経過期間が 9 ヵ月を超える場合は、製品の処方情報に記載されているパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤の投与を再開すること。INVEGA TRINZA の投与は、パリペリドンパルミチン酸エ

ステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤を 4 ヵ月以上投与し、適切に治療された患者に対し再開することができる。

4. リスペリドン又はパリペリドン経口剤との併用

パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であることから、 INVEGA TRINZA とリスペリドン又はパリペリドン経口剤を長期間併用投与する場合は注意すること。INVEGA TRINZA と他の抗精神病薬の併用投与に関する安全性データは限られている。

5. 腎機能障害患者への投与量の調節

腎機能障害患者に対する INVEGA TRINZA の系統的な試験は行われていない。軽度腎障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満）に対し、用量調節を行いパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤で患者安定させた後、INVEGA TRINZA に切り替える。

中等度又は重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満)に対する INVEGA SUSTENNA の投与は推奨されない。

6. INVEGA TRINZA からパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤への切替え

INVEGA TRINZA から INVEGA SUSTENNA（パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤）へ切り替える場合、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤は、INVEGA TRINZA の最終投与の 3 ヵ月後に、表 3 に示した 3.5 倍低い用量で投与を開始すること。その後、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液の 1 ヵ月製剤を 1 ヵ月おきに投与すること。

表 3　INVEGA TRINZA から INVEGA SUSTENNA への切替え

INVEGA SUSTENNA の最終投与量	最終投与の 3 ヵ月後の INVEGA SUSTENNA の初回投与量 [a]
273 mg	78 mg
410 mg	117 mg
546 mg	156 mg
819 mg	234 mg

a：この場合、INVEGA SUSTENNA の処方情報に記載されている初回投与は不要である。

7. INVEGA TRINZA からパリペリドン徐放錠への切替え

INVEGA TRINZA からパリペリドン徐放錠へ切り替える場合、INVEGA TRINZA の最終投与の 3 ヵ月後にパリペリドン徐放錠の連日投与を開始し、表 4 に示した INVEGA TRINZA の最終投与量に従って数ヵ月かけて切り替えること。これまで INVEGA TRINZA の各種用量によって症状が安定していた患者が、パリペリドン徐放錠を 1 日 1 回投与することにより、同程度のパリペリドンの曝露量を得るための投与切替えレジメンを表 4 に示す。

表 4　INVEGA TRINZA の用量及び同程度のパリペリドン曝露量に到達するために必要な 1 日 1 回の投与のパリペリドン徐放錠の切替えレジメン

	INVEGA TRINZA の最終投与からの週数		
	3 ヵ月から 18 週未満	18 週以上 24 週未満	24 週以上
INVEGA TRINZA の最終投与量	パリペリドン徐放錠の投与量		
273 mg	3 mg	3 mg	3 mg
410 mg	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg	6 mg	9 mg	12 mg

禁忌	INVEGA TRINZA は、パリペリドン、リスペリドン、又は INVEGA TRINZA 製剤の賦形剤に含まれる物質のいずれかに対する過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。リスペリドン及びパリペリドンの投与を受けた患者で、アナフィラキシー反応及び血管浮腫等の過敏症反応が観察されている。パリペリドンパルミチン酸エステルはリスペリドンの代謝物であるパリペリドンに変換される。
警告及び使用上の注意	1.　認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に、抗精神病薬を投与すると、死亡リスクが増大する。主に非定型抗精神病薬を服用していた患者を対象とした 17 のプラセボ対照試験（試験期間最頻値 10 週間）の解析によると、抗精神病薬投与患者の死亡リスクは、プラセボ投与患者と比較して 1.6～1.7 倍高かった。典型的な 10 週間比較対照試験 1 試験の期間中、抗精神病薬投与患者の死亡率は 4.5%であったのに対し、プラセボ群では 2.6%であった。死因は様々であったが、主に心血管障害（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）であると考えられた。観察研究からは、非定型抗精神病薬の場合と同様に、定型抗精神病薬の投与によっても死亡率が上昇することが示唆された。観察研究で見られた死亡率上昇の所見が、どの程度まで抗精神病薬に起因するものであり、一部の患者特性に起因するものではないと考えられるかは不明である。認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療に対する、INVEGA TRINZA の使用は承認されていない。 2.　認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における、脳卒中等の脳血管系の副作用 認知症を有する高齢被験者を対象としたリスペリドン、アリピプラゾール、及びオランザピンに関するプラセボ対照試験では、死亡例を含む脳血管系の副作用（脳血管発作及び一過性脳虚血発作）の発現率が、抗精神病薬投与被験者でプラセボ投与被験者と比較して高かった。認知症を有する高齢被験者を対象とした、パリペリドン経口剤、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤、又は INVEGA TRINZA の試験は実施されていない。認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療に対する、これらの薬剤の使用は承認されていない。 3.　悪性症候群 悪性症候群と呼ばれる致死的となり得る複合症状が、パリペリドンを含む抗精神病薬と関連して報告されている。悪性症候群の臨床症状は、異常高熱、筋硬直、精神状態変化、及び自律神経不安定（脈拍又は血圧の不整、頻脈、発汗、及び不整脈）である。その他の徴候として、クレアチンホスホキナーゼ上昇、ミオグロビン尿（横紋筋融解）、及び急性腎不全等があらわれる。 このような症候群を呈する患者の診断評価は複雑である。診断を下すには、臨床症状として、重篤な内科的疾患（肺炎、全身感染等）、並びに未治療又は適切に治療されていない錐体外路障害の徴候及び症状の両者を示す症例を特定することが重要である。その他、鑑別診断の際に考慮すべき重要な点は、中枢性抗コリン作用による毒性、熱射病、薬物性発熱、及び主な中枢神経系の病態等である。 悪性症候群の治療では、（1）抗精神病薬及び併用療法に必須ではない他の薬剤の投与を直ちに中止し、（2）集中的な対症療法及び医学的観察を行い、（3）特異的な治療法が存在する場合は重篤な合併症の治療を行う。INVEGA TRINZA が長時間作用性であることを考慮すること。合併症を伴わない悪性症候群に対する特異的な薬物療法に関する一般的な合意はない。 悪性症候群から回復した患者に抗精神病薬を投与する必要があると考えられる場合、このような患者で本症候群の再発が報告されていることから、薬物療法の再導入に際しては慎重に患者を観察すること。 4.　QT 延長

	パリペリドンは、補正 QT（QTc）間隔を中程度に延長させる。クラス IA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタロール等），抗不整脈薬、抗精神病薬（クロルプロマジン、チオリダジン等），抗生物質（ガチフロキサシン、モキシフロキサシン等），あるいは QTc 間隔を延長させることが知られている他の薬効分類に属する薬剤等、QTc 延長作用が知られている他の薬剤と、パリペリドンとの併用投与は避けること。また、先天性 QT 延長症候群の患者及び不整脈の既往歴を有する患者にも、パリペリドンを投与しないこと。 特定の状況で QTc 間隔を延長させる薬剤を使用すると、トルサード・ド・ポアン及び／又は突然死の発現リスクが増大する可能性がある。このような状況には、（1）徐脈、（2）低カリウム血症又は低マグネシウム血症、（3）QTc 間隔を延長させる他の薬剤との併用、及び（4）先天性 QT 延長症候群が含まれる。 QT 間隔に対するパリペリドンの作用が、成人患者を対象にしたパリペリドン経口剤の二重盲検、実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg の単回投与）、多施設共同 QT 試験 1 試験、及びパリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の固定用量試験 4 試験及び維持治療試験 1 試験で評価された。 QT 試験（n=141）では、パリペリドンの速放性経口剤 8 mg の投与（n=50）により、8 日目の投与後 1.5 時間の時点で、QTcLD（患者集団から誘導された線形モデルを用いて心拍数で補正した QT 間隔）の投与前値からの延長が、プラセボと比較して平均 12.3 msec 増加した［90%信頼区間（CI）8.9～15.6］。本試験で、速放性パリペリドン 8 mg を投与したときの定常状態での平均最高血漿中濃度（Cmax ss=113 ng/mL）は、INVEGA TRINZA の推奨最大用量 819 mg を三角筋投与したときに観察される曝露量（Cmax ss の予測中央値＝56 ng/mL）のおよそ 2 倍であった。本試験でパリペリドンの速報性経口剤 4 mg を投与したときの Cmax ss は 35 ng/mL であり、2 日目の投与後 1.5 時間時点の QTcLD の延長は、プラセボと比較して 6.8 msec 増加した（90% CI 3.6～10.1）。 パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の固定用量の有効性試験 4 試験では、60 msec を超える QTcLD の変化を示した被験者はおらず、また、QTcLD の値が 500 msec を超えた被験者はいずれの時点でもいなかった。維持治療試験では、60 msec を超える QTcLD の変化を示した被験者はおらず、1 例が 507 msec の QTcLD を示し［Bazett の式で補正した QT 間隔（QTcB）が 483 msec］，心拍数は 45bpm であった。 統合失調症被験者を対象とした INVEGA TRINZA™の長期維持治療試験では、60 msec を超える QTcLD の増加を示した被験者は非盲検期に 1 例（1%未満）で、INVEGA TRINZA™投与後に 60 msec を超える QTcLD の増加を示した被験者はいなかった。また、QTcLD の値が 480 msec を超えた被験者は試験期間のいずれの時点でもいなかった。 5.　遅発性ジスキネジア 抗精神病薬の投与を受けた患者では、不可逆性となることもある不随意運動症候群が発現することがある。本症候群は高齢患者、特に高齢女性で高頻度にあらわれるが、本症候群がどの患者で発現するかを予測することは不可能である。遅発性ジスキネジアを誘発する可能性が、抗精神病薬の種類によって異なるか否かは不明である。 遅発性ジスキネジアの発現リスク及び不可逆性の転帰に至る可能性は、抗精神病薬の投与期間が長期化し、累積投与量が増加するに伴い高くなると考えられる。本症候群は、低用量を比較的短期間投与した後に発現することもあるが、このようなケースは稀である。 確立された遅発性ジスキネジアに対する既知の治療法は存在しないが、本症候群は、抗精神病薬の中止により部分的又又は完全に寛解すると考えられる。抗精神病薬の投

与自体が本症候群の徴候及び症状を抑制（又は部分的に抑制）するため、根底にある発現過程が不顕性化されてしまうことがある。この症状抑制が本症候群の長期的な経過に及ぼす影響は不明である。

これらの点を考慮すれば、INVEGA TRINZA™は、遅発性ジスキネジアの発現を最小限に抑制する可能性が最も高い方法で処方する必要がある。通常、抗精神病薬の長期投与は、抗精神病薬の効果が確認されている慢性疾患の患者に対してのみ行う。長期投与が必要な患者に対しては、十分な臨床的効果が得られる最低限の用量及び最短の投与期間を探索する必要がある。治療継続の必要性を定期的に再評価すること。

INVEGA TRINZA を投与している患者で遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が発現した場合は、投与の中止を検討すること。INVEGA TRINZA が長時間作用性であることを考慮すること。ただし一部の患者では、本症候群が発現しても、INVEGA TRINZA の投与継続が必要な場合もある。

6.　代謝性変化

非定型抗精神病薬は、心血管／脳血管系リスクを増大させる可能性のある代謝性変化と関連している。この代謝性変化には高血糖、脂質異常症、体重増加等がある。本薬効分類に属する薬剤はすべて、代謝性変化をある程度引き起こすことが示されているが、そのリスクプロファイルは各薬剤により異なる。

高血糖及び糖尿病

高血糖及び糖尿病は、種類を問わず非定型抗精神病薬を投与された患者で報告されており、重篤化してケトアシドーシスや高浸透圧性昏睡又は死亡に至る場合もある。これらの症例の大半は、臨床試験ではなく市販後の臨床使用及び疫学的研究で確認されたものである。INVEGA TRINZA を投与した被験者に、高血糖や糖尿病が報告されている。統合失調症患者では糖尿病のリスクが元来高い可能性があり、一般集団でも糖尿病の発現率が上昇していることから、非定型抗精神病薬の使用と血糖値異常との因果関係を評価することは困難である。これらの交絡因子のため、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関連性は完全には解明されていない。しかし、疫学的研究からは、非定型抗精神病薬の投与患者では、高血糖に関連する有害事象が治療下で発現するリスクが高いことが示唆されている。

糖尿病の診断が確定している患者で非定型抗精神病薬の投与を開始する場合は、血糖コントロールの悪化について定期的に観察すること。糖尿病の危険因子（肥満、糖尿病の家族歴等）を有する患者に対して非定型抗精神病薬の投与を開始する場合は、投与開始時及び投与中定期的に空腹時血糖値を検査すること。非定型抗精神病薬を投与するすべての患者で、多飲、多尿、過食、及び脱力等の高血糖の症状を観察すること。非定型抗精神病薬を投与中の患者で高血糖の症状が発現した場合は空腹時血糖値を測定すること。非定型抗精神病薬の中止により高血糖が消失した患者もいたが、被疑薬を中止しても糖尿病治療薬の継続を必要とした患者もいた。

統合失調症被験者を対象とした INVEGA TRINZA の長期維持治療試験のデータを表 5 に示す。

表 5　統合失調症被験者を対象とした INVEGA TRINZA の長期維持治療試験で認められた空腹時グルコース検査値の変化

	非盲検期（非盲検における投与前値と比較して）	二重盲検期（二重盲検における投与前値と比較して）	
	パリペリドンパルミチン酸エステル [a]	プラセボ	INVEGA TRINZA
	投与前値からの平均変化量（mg/dL）		
	n=397	n=120	n=138

血清グルコースの投与前値からの変化	1.2	-1.6	-1.2
	変化が認められた患者の割合		
	n=397	n=128	n=148
血清グルコースの正常値から高値（<100 mg/dL to ≥126 mg/dL）	2.3% (9/397)	2.3% (3/128)	4.1% (6/148)

a：非盲検期には、INVEGA TRINZA の単回投与後に、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤を複数の用量で被験者に投与する。

脂質異常症

非定型抗精神病薬の投与患者で、脂質検査値の異常が観察されている。

統合失調症被験者を対象とした INVEGA TRINZA™の長期維持治療試験のデータを表 6 に示す。

表 6　統合失調症被験者を対象とした INVEGA TRINZA の長期維持治療試験で認められた空腹時脂質検査値の変化

	非盲検期（非盲検における投与前値と比較して）	二重盲検期（二重盲検における投与前値と比較して）	
	パリペリドンパルミチン酸エステル [a]	プラセボ	INVEGA TRINZA
	投与前値からの平均変化量（mg/dL）		
コレステロールの投与前値からの変化	n=400	n=120	n=138
	0.5	-0.4	0.9
LDL の投与前値からの変化	n=396	n=119	n=138
	1.1	-0.4	1.1
HDL の投与前値からの変化	n=397	n=119	n=138
	-0.2	-0.5	-1.3
トリグリセリドの投与前値からの変化	n=400	n=120	n=138
	0.1	-2.0	5.1
	変化が認められた患者の割合		
コレステロールの正常値（<200 mg/dL）から高値（to ≥240 mg/dL）への変化	2.0% (8/400)	3.9% (5/128)	1.4% (2/148)
LDL の正常値（<100 mg/dL）から高値（≧160 mg/dL）への変化	0.3% (1/396)	0.8% (1/127)	0% (0/148)
HDL の正常値（≧40 mg/dL）から低値（<40mg/dL）への変化	8.6% (34/397)	9.4% (12/127)	13.5% (20/148)
トリグリセリドの正常値（<150 mg/dL）から高値（≧200 mg/dL）への変化	4.5% (18/400)	1.6% (2/128)	8.1% (12/148)

a：非盲検期には、INVEGA TRINZA の単回投与後に、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤を複数の用量で被験者に投与する。

体重増加

非定型抗精神病薬の投与による体重増加が観察されている。体重を観察することが推

奨される。

統合失調症被験者を対象とした INVEGA TRINZA の長期維持治療試験で認められた体重の平均変化量、及び 7%以上の体重増加の基準を満たした被験者の割合に関するデータを表 7 に示す。

表 7　統合失調症被験者を対象とした INVEGA TRINZA の長期維持治療試験で認められた、体重（kg）の変化量及び 7%以上の体重増加を示した被験者の割合

	非盲検期（非盲検における投与前値と比較して）	二重盲検期（二重盲検における投与前値と比較して）	
	パリペリドンパルミチン酸エステル [a]	プラセボ	INVEGA TRINZA
	n=466	n=142	n=157
体重（kg）の投与前値からの変化	1.42	-1.28	0.94
7%以上の体重増加を示した割合	15.2%	0.7%	9.6%

[a]　非盲検期には、INVEGA TRINZA の単回投与後に、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤を複数の用量で被験者に投与する。

7.　起立性低血圧及び失神

パリペリドンは α 受容体遮断作用を有するため、一部の患者で起立性低血圧及び失神を引き起こすことがある。長期維持治療試験では、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤の投与を受けた被験者の 1%未満（1／506 例）で失神が非盲検期に報告されたが、二重盲検期には両投与群ともに症例報告はなかった。長期維持治療試験では、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤の投与を受けた被験者の 1%未満（1／506 例）、及び INVEGA TRINZA の単回投与後の被験者の 1%未満（1／379 例）で起立性低血圧の有害事象が非盲検期に報告されたが、二重盲検期には両投与群ともに症例報告はなかった。

既存の心血管疾患（心不全、心筋梗塞又は虚血の既往歴、伝導障害等）又は脳血管疾患を有する患者、あるいは低血圧の素因となる病態（脱水、血液量減少症、降圧剤の投与等）を有する患者では、INVEGA TRINZA を慎重に投与すること。低血圧を発現しやすい患者では、起立時バイタルサインの観察を検討すること。

8.　白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症

臨床試験及び／又は市販後の使用経験において、INVEGA TRINZA を含む抗精神病薬と時間的に関連する白血球減少症／好中球減少症の事象が報告されている。また無顆粒球症も報告されている。

白血球減少症／好中球減少症の潜在的危険因子には、既存の白血球数／好中球絶対数の低値及び薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往歴がある。臨床的に重要な白血球数低値又は薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往歴を有する患者では、治療開始から数ヵ月間、全血球数を頻回に測定すること。そのような患者に臨床的に重要な白血球数減少の最初の徴候があり、他の要因がない場合は、INVEGA TRINZA の中止を考慮すること。

臨床的に重要な好中球減少症を発現した患者では、発熱あるいは感染症に関する他の症状又は徴候を慎重に観察し、このような症状又は徴候が認められた場合は、直ちに処置をすること。重度の好中球減少症（絶対好中球数が 1000/mm3 未満）が発現した患者では、INVEGA TRINZA を中止して、回復するまで白血球数の経過観察を行うこと。

9.　高プロラクチン血症

ドパミン D2 受容体に拮抗する他の薬剤と同様、パリペリドンの投与によりプロラクチ

	ン濃度が上昇し、長期投与中はプロラクチン高値が持続する。パリペリドンによるプロラクチン増加作用は、他の抗精神病薬よりもプロラクチン濃度を上昇させる作用が強いリスペリドンの作用と同程度である。 高プロラクチン血症は、病因に関わらず視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）を抑制し、結果として下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌が減少する。このため、男女双方の患者とも、生殖腺でのステロイド産生が障害を受け、生殖機能が抑制されると考えられる。プロラクチン増加作用を示す化合物を投与された患者では、乳汁漏出症、無月経、女性化乳房、インポテンスが報告されている。男女双方の患者とも、長期にわたる高プロラクチン血症に伴い生殖腺機能が低下した場合、骨密度が低下することがある。 組織培養試験では、ヒト乳癌の約 3 分の 1 が、*in vitro* でプロラクチン依存性であることが示されている。この所見は、乳癌が発見されたことのある患者に対してこれらの薬剤の処方を考慮する場合に、重要な要素となる。マウス及びラットを用いたリスペリドンのがん原性試験では、脳下垂体、乳腺、及び膵島細胞の腫瘍（乳腺腺癌、下垂体腺腫、及び膵腺腫）の発現率上昇が観察されている。現在までに実施された臨床試験及び疫学的研究のいずれでも、本薬効分類に属する薬剤の長期投与とヒトでの腫瘍形成との関連性は示されておらず、入手可能なエビデンスは限られているため、結論を導くことはできない。 INVEGA TRINZA の長期維持治療試験では、非盲検期の投与前値と比較して、プロラクチン値の基準範囲以上の上昇（男性 13.13 ng/mL 未満、女性 26.72 ng/mL 未満） が二重盲検期のいずれの時点においても認められ、男女ともに INVEGA TRINZA 群の方がプラセボ群より高い（男性 46% vs 25%、女性 32% vs 15%）ことが示された。二重盲検期中に、INVEGA TRINZA 群の女性 1 例（2.4%）で無月経の副作用が報告されたが、プラセボ群の女性ではプロラクチンに関連すると思われる副作用は認められなかった。男性では両群ともにプロラクチンに関連すると思われる副作用は認められなかった。 二重盲検期前（長期維持治療試験の非盲検期 29 週間）の投与前値の血清プロラクチン値の平均値（標準偏差）は、男性（N=368）で 17.1（13.55）ng/mL、女性（N=122）で 51.6（40.85）ng/mL であった。INVEGA TRINZA 単回投与の 12 週間後の非盲検期終了時におけるプロラクチン値の平均値（標準偏差）は、男性（N=322）で 25.8（13.49）ng/mL、女性（N=107）で 70.6（40.23）ng/mL であった。非盲検期中の女性の 27%及び男性の 42%において、投与前値からのプロラクチン値が基準範囲以上に上昇し、女性の方が男性に比べてプロラクチンに関連する副作用の発現率が高かった（7.9% vs 3.7%）。女性において最もよく見られた（3%以上）プロラクチンに関連すると思われる副作用は無月経（4.7%）及び乳汁漏出（3.1%）であった。非盲検期の男性では、プロラクチンに関連すると思われる副作用の発現は 3%以下であった。 10. 認知障害及び運動障害の可能性 INVEGA TRINZA の投与を受けた被験者で、傾眠、鎮静、及び浮動性めまいが副作用として報告されている。INVEGA TRINZA を含む抗精神病薬は、判断力、思考能力、運動能力に障害を及ぼす可能性がある。パリペリドンの投与による悪影響を受けないことが合理的に確認されるまでは、危険を伴う機械の操作又は自動車の運転等、精神的敏捷性を必要とする活動時には注意するよう患者を指導すること。 11. 発作 発作又は痙攣は長期維持治療試験では報告されなかった。統合失調症患者における固定用量、二重盲検、プラセボ対照試験 4 試験を含むパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 1 ヵ月製剤の重要な臨床試験では、1 ヵ月製剤の投与を受けた被験者の 1%未満（1／1293 例）で痙攣の有害事象が発現したのに対し、プラセボ投与被験

	者では 1%未満（1 例／510 例）で大発作痙攣の有害事象が発現した。 他の抗精神病薬の場合と同様、発作の既往歴を有する患者又は痙攣閾値を低下させる状態下にある患者では、INVEGA TRINZA を慎重に投与すること。痙攣閾値を低下させる状態は、65 歳以上の患者でより頻繁に見られる。 12. 嚥下障害 抗精神病薬の使用は、食道運動障害及び誤嚥と関連している。誤嚥性肺炎のリスクを有する患者では、INVEGA TRINZA 及び他の抗精神病薬を慎重に投与すること。 13. 持続勃起症 α アドレナリン遮断作用を有する薬剤は持続勃起症を引き起こすことが報告されている。INVEGA TRINZA の臨床試験では持続勃起症の症例は報告されなかったが、パリペリドン経口剤の市販後調査で持続勃起症が報告されている。重度の持続勃起症に対しては、外科的介入が必要になることがある。 14. 体温調節機能の障害 抗精神病薬により、身体の深部体温低下機能が障害を受けることが報告されている。深部体温の上昇に影響する状態（激しい運動、過度の高温への曝露、抗コリン活性を有する薬剤の併用、脱水を来たしやすい状態等）が予測される患者では、INVEGA TRINZA の処方時に適切なケアを行うことが推奨される。

表 1.6-2 欧州における本剤の承認状況

<table>
<tr><td>販売名</td><td>TREVICTA 175 mg 持効性懸濁注射液
TREVICTA 263 mg 持効性懸濁注射液
TREVICTA 350 mg 持効性懸濁注射液
TREVICTA 525 mg 持効性懸濁注射液</td></tr>
<tr><td>許可年月日</td><td>2016 年 5 月 26 日</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>持効性懸濁注射液
TREVICTA は白色～微黄白色である。TREVICTA の pH は中性（約 7.0）である。
<u>175 mg 持効性懸濁注射液</u>
プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドンパルミチン酸エステル 273 mg（パリペリドン 175 mg に相当する）を含有する。
<u>263 mg 持効性懸濁注射液</u>
プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドンパルミチン酸エステル 410 mg（パリペリドン 263 mg に相当する）を含有する。
<u>350 mg 持効性懸濁注射液</u>
プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドンパルミチン酸エステル 546 mg（パリペリドン 350 mg に相当する）を含有する。
<u>525 mg 持効性懸濁注射液</u>
プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドンパルミチン酸エステル 819 mg（パリペリドン 525 mg に相当する）を含有する。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>TREVICTA 3 ヵ月製剤は、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤で臨床的に安定している統合失調症の成人患者の維持治療が適応である。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td><u>用量</u>
パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤を投与し（4 ヵ月以上が望ましい）、適切に治療されていて、用量調節を必要としない患者は、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 3 ヵ月製剤に切り替えることができる。
次回予定されているパリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の投与日（±7 日）に TREVICTA を開始すること。TREVICTA の用量は、以下の表に示すように、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の最終投与量の 3.5 倍の用量を用いること。
パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤を投与し、適切に治療された患者に対する TREVICTA の用量
<table>
<tr><th>パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の最終投与量</th><th>最終投与後の TREVICTA の初回投与量</th></tr>
<tr><td>50 mg</td><td>175 mg</td></tr>
<tr><td>75 mg</td><td>263 mg</td></tr>
<tr><td>100 mg</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>150 mg</td><td>525 mg</td></tr>
</table>
パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の 25 mg の用量に相当する TREVICTA の用量は存在しないため、検討されていない。
TREVICTA の初回投与量に従い、TREVICTA を 3 ヵ月に 1 回（±2 週間）筋肉内投与すること（「未投与の場合」の項も参照）。
必要であれば、患者個別の忍容性及び／又は有効性に応じて 175～525 mg の範囲内の</td></tr>
</table>

用量単位で 3 ヵ月ごとに TREVICTA の用量調整を行うことができる。TREVICTA は長時間作用性であるため、調整した用量に対する患者の反応は数ヵ月間現れない場合がある。患者の症状が持続する場合は、診療ガイドラインに従って管理すること。

他の抗精神病薬からの切替え

パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 3 ヵ月製剤の投与は、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤で安定させた後にのみ開始すべきであるため、他の抗精神病薬から患者を直接切り替えるべきではない。

TREVICTA から他の抗精神病薬への切替え

TREVICTA の投与を中止する場合は、その長時間作用性を考慮に入れること。

TREVICTA からパリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤への切替え

TREVICTA からパリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤に切り替える場合、次回の TREVICTA 投与時に、下表に示した 3.5 倍低い用量でパリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤を投与すること。パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の処方情報に記載されている開始用量を使用する必要はない。それ以降は、処方情報に記載されているように、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤を 1 ヵ月に 1 回の間隔で継続投与すること。

TREVICTA からパリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤に切り替える患者に対する用量

TREVICTA の最終投与量	最終投与後の 3 ヵ月後のパリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の初回投与量
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

TREVICTA から 1 日 1 回投与パリペリドン徐放錠への切替え

TREVICTA からパリペリドン徐放錠に切り替える場合は、TREVICTA の最終投与から 3 カ月後にパリペリドン徐放錠の連日投与を開始し、以下の表に示したように、パリペリドン徐放錠の投与を継続すること。これまで TREVICTA の各種用量によって症状が安定していた患者が、パリペリドン徐放錠を投与することにより、同程度のパリペリドン曝露量を得るための推奨投与切替えレジメンを以下の表に示す。

TREVICTA から切り替えた患者に対するパリペリドン徐放錠の用量*

TREVICTA の最終投与量（第 0 週）	TREVICTA の最終投与からの週数		
	第 12～18 週	第 19～24 週	第 25 週以降
	パリペリドン徐放錠の 1 日量		
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

*：1 日 1 回投与のパリペリドン徐放錠の用量はすべて、切替えの理由、過去のパリペリドン治療に対する反応、精神病症状の重症度、及び／又は副作用の性質等の変数を考慮して患者ごとに個別化すること。

<u>未投与の場合</u>

投与可能な範囲

TREVICTA は 3 ヵ月に 1 回投与すること。TREVICTA の投与し忘れを避けるため、3 ヵ月後の投与予定日から 2 週間前後して投与できる。

未投与の場合

予定されていた投与を忘れ、最終投与から以下の	措置

時間が経過している場合	
3½ヵ月超 4 ヵ月以内	できる限り速やかに投与を行い、その後は 3 ヵ月に 1 回の投与スケジュールで再開する。
4 ヵ月超 9 ヵ月以内	以下の表に示す推奨再開レジメンを使用する。
9 ヵ月超	パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤製品の処方情報に記載されているとおり、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の投与を再開する。TREVICTA の投与は、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤を投与し（望ましくは 4 カ月以上）、適切に治療された患者に対し再開することができる。

TREVICTA の 4～9 ヵ月間未投与後の推奨再開レジメン

TREVICTA の最終投与量	パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤 1 回目と 2 回目の間は 1 週間空ける （三角筋内に投与）		その後の TREVICTA の投与（三角筋内[a]又は臀部筋内に投与）。
	1 日目	8 日目	8 日目の投与から 1 ヵ月後
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：体重別の三角筋用注射針の選択については「*医学専門家又は医療専門家向け情報*」も参照のこと。

特別な集団への投与

高齢者

65 歳を超える高齢者における有効性及び安全性は確立していない。

一般に、腎機能が正常な高齢患者に対する TREVICTA の推奨用量は、腎機能が正常な若年成人患者と同じである。高齢患者では腎機能が低下している可能性があるため、腎機能障害患者に対する推奨用量については以下の「腎機能障害」の項を参照のこと。

腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした TREVICTA の体系的な試験は実施されていない（第 5.2 項参照）。軽度の腎機能障害患者（クレアチニン･クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満）では、用量を調節し、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の投与で患者が安定してから、TREVICTA に切り替えること。

中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満）に TREVICTA は推奨されない。

肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした TREVICTA の試験は実施されていない。パリペリドン経口剤の使用経験に基づき、軽度又は中等度の肝機能障害患者での用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者を対象としたパリペリドンの試験は実施されていないため、このような患者では注意を要する。

小児集団

18 歳未満の小児及び青年における TREVICTA の安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

用法

TREVICTA は筋肉内のみに投与すること。TREVICTA を他の経路で投与してはならな

	い。投与は医療専門家のみが行い、全量を 1 回で投与すること。三角筋内又は臀部筋内の深部まで緩徐に注射する。注射部位不快感が発現した場合、それ以降の投与では、臀部筋から三角筋への切替え（及びその逆）を考慮すること。 TREVICTA は、TREVICTA パックに同梱したシンウォール針のみを用いて投与すること。TREVICTA を投与する際は、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤パックの注射針又は他の市販注射針を使用しないこと。 投与前にプレフィルドシリンジの内容物に異物や変色がないか目視検査すること。**懸濁注射液を均質にするために、シリンジ先端部を上に向け手首の力を抜いて 15 秒以上激しく振り混ぜることが重要である。TREVICTA は振り混ぜた後 5 分以内に投与すること。**投与前に 5 分以上経過した場合は、改めて 15 秒以上激しく振り、TREVICTA を再度懸濁させること。 *三角筋投与* TREVICTA を三角筋内に投与するための規定の注射針は、患者の体重により決定する。 ● 体重 90kg 以上の患者には、1½インチ、22 ゲージ（0.72 mm×38.1 mm）のシンウォール針を使用すること。 ● 体重 90kg 未満の患者には、1 インチ、22 ゲージ（0.72 mm×25.4 mm）のシンウォール針を使用すること。 三角筋の中央部分に投与する。三角筋注射では、左右の三角筋に交互に投与する。 *臀部筋投与* TREVICTA を臀部筋内に投与する際に使用する注射針は、体重に関わらず、1½インチ、22 ゲージ（0.72 mm×38.1 mm）のシンウォール針である。臀部を四等分した外側上部に投与する。臀部筋注射では、左右の臀部筋に交互に投与する。 *不十分な投与* TREVICTA の不十分な投与を避けるため、懸濁液が均質になるよう投与前にプレフィルドシリンジを 15 秒以上激しく振り、5 分以内に投与すること。 ただし、全量を投与できなかった場合でも、実際に投与された量の割合を推定することが困難であるため、シリンジに残った薬剤は再注射せず、TREVICTA を追加投与しない。次回予定されている 3 カ月に 1 回の TREVICTA 投与まで、慎重に患者を観察し、臨床的に適切であれば管理すること。
禁忌	TREVICTA の有効成分、リスペリドン、又は添加物に対し過敏症のある患者。
警告及び使用上の注意	急性激越又は重度の精神病の状態にある患者への投与。 直ちに症状をコントロールする必要がある場合、TREVICTA を急性激越又は重度の精神病の状態の管理に使用しないこと。 QT 間隔 既知の心血管疾患又は QT 延長の家族歴がある患者にパリペリドンを処方する場合、及び QT 間隔を延長させると考えられる他の医薬品と併用する場合は注意を要する。 悪性症候群 パリペリドンでは、高熱、筋固縮、自律神経不安定、意識変容、及び血清クレアチンホスホキナーゼ増加を特徴とする悪性症候群が報告されている。その他の臨床徴候には、ミオグロビン尿（横紋筋融解症）及び急性腎不全等がある。悪性症候群を示唆する徴候又は症状が発現した場合は、パリペリドンを中止すること。TREVICTA の持続放出特性を考慮に入れること。 遅発性ジスキネジア／錐体外路症状

	ドパミン受容体拮抗作用を有する医薬品は、主に舌及び／又は顔面の律動的な不随意運動を特徴とする遅発性ジスキネジアの誘発と関連している。遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が発現した場合は、パリペリドンを含むすべての抗精神病薬の中止を検討すること。TREVICTA の持続放出特性を考慮に入れること。 精神刺激薬（例：メチルフェニデート）とパリペリドンを併用している患者では、片方又は両方の薬剤を調節する際に錐体外路症状が発現する可能性があるため、注意を要する。刺激薬は徐々に中止することが推奨される。 白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症 パリペリドンには、白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症の事象が報告されている。臨床的に意義のある白血球数減少又は薬物誘発性白血球減少症／好中球減少症の既往歴がある患者については、投与開始後数ヵ月間はモニタリングを行い、他の要因がない場合には、臨床的に意義のある白血球数減少の徴候が最初に認められた時点で TREVICTA の投与中止を考慮すること。臨床的に意義のある好中球減少症が認められた患者では、発熱又は感染症の他の症状や徴候を注意深くモニタリングし、そのような症状や徴候が発現した場合には速やかに治療を行うこと。重度の好中球減少症（好中球絶対数 $1x10^9$/L 未満）が認められた場合は、TREVICTA の投与を中止し、回復するまで白血球数を経過観察すること。TREVICTA の持続放出特性を考慮に入れること。 過敏症反応 過敏症反応は、これまでリスペリドン経口剤又はパリペリドン経口剤に忍容性を示した患者でも発現する可能性がある。 高血糖及び糖尿病 パリペリドンでは、高血糖、糖尿病、並びに糖尿病性昏睡及びケトアシドーシスを含む既存の糖尿病の悪化が報告されている。使用する抗精神病薬のガイドラインに従って適切な臨床モニタリングを行うことが望ましい。TREVICTA の投与を受ける患者については高血糖の症状（多飲、多尿、過食、及び脱力等）をモニタリングし、糖尿病患者については血糖コントロールの悪化を定期的にモニタリングすること。 体重増加 TREVICTA の使用に伴い顕著な体重増加が報告されている。体重を定期的にモニタリングすること。 プロラクチン依存性腫瘍患者への投与 組織培養試験から、ヒト乳癌における細胞増殖はプロラクチンによって刺激されうることが示唆されている。これまでに臨床試験及び疫学研究において抗精神病薬投与との明瞭な関連性は示されていないが、関連する既往歴を有する患者では注意を要する。プロラクチン依存性と考えられる既存の腫瘍を有する患者では、パリペリドンを慎重に投与すること。 起立性低血圧 パリペリドンは、そのαアドレナリン遮断作用のため、一部の患者において起立性低血圧を誘発する可能性がある。TREVICTA の臨床試験では、被験者の 0.3%で起立性低血圧に関連する副作用が報告された。既知の心血管疾患（例：心不全、心筋梗塞、虚血、伝導異常）、脳血管疾患、又は低血圧を起こしやすい状態（例：脱水及び血液量減少）を有する患者には、TREVICTA を慎重に投与すること。 発作 発作の既往歴がある患者又は発作の閾値を低下させる可能性がある他の状態を有する

	患者には、TREVICTA を慎重に投与すること。 腎機能障害 腎機能障害患者ではパリペリドンの血漿中濃度が上昇する。軽度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満）では、用量を調節し、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液 1 ヵ月製剤の投与で患者が安定してから、TREVICTA に切り替えること。中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満）に TREVICTA は推奨されない。 肝機能障害 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）におけるデータは得られていない。重度の肝機能障害患者にパリペリドンを投与する場合は注意を要する。 認知症高齢患者 認知症高齢患者を対象とした TREVICTA の試験は実施していない。認知症高齢患者では、全死亡率及び脳血管系副作用のリスクが上昇するため、TREVICTA の投与は推奨されない。 以下に示したリスペリドンの使用経験はパリペリドンについても有効であると考えられる。 *全死亡率* 17 の比較臨床試験のメタ解析では、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、及びクエチアピン等の他の非定型抗精神病薬による治療を受けた認知症高齢患者の死亡リスクはプラセボより高かった。リスペリドン群の死亡率は 4%であったのに対し、プラセボ群では 3.1%であった。 *脳血管系副作用* 一部の非定型抗精神病薬（リスペリドン、アリピプラゾール、及びオランザピン等）を使用した認知症患者集団を対象とした無作為化プラセボ対照臨床試験では、脳血管系副作用のリスクが約 3 倍上昇した。このようなリスク増加の機序は不明である。 パーキンソン病及びレビー小体型認知症 パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者に TREVICTA を処方する場合、いずれの患者集団でも悪性症候群のリスクが高く、かつ抗精神病薬に対する感受性が高いと考えられるため、医師はリスクとベネフィットを比較検討すること。このような感受性亢進の症状には、錐体外路症状に加え、錯乱、鈍麻、頻繁な転倒を伴う姿勢不安定等が考えられる。 持続勃起症 α アドレナリン遮断作用を有する抗精神病薬（パリペリドンを含む）は持続勃起症を誘発することが報告されている。持続勃起症が 4 時間以内に回復しなかった場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に伝えること。 体温調節 抗精神病薬により、身体の深部体温低下機能が障害を受けることが報告されている。深部体温の上昇に影響する状態（激しい運動、過度の高温への曝露、抗コリン活性を有する薬剤の併用、脱水を来たしやすい状態等）が予測される患者では、TREVICTA の処方時に適切なケアを行うことが推奨される。 静脈血栓塞栓症 抗精神病薬には静脈血栓塞栓症の症例が報告されている。抗精神病薬の投与を受けている患者は静脈血栓塞栓症のリスク因子を獲得することが多いため、TREVICTA の投

	与前及び投与中に静脈血栓塞栓症の潜在的リスク因子をすべて特定し、予防措置を講じること。 制吐作用 パリペリドンの前臨床試験において制吐作用が認められた。この作用がヒトで発現した場合、ある種の医薬品の過量投与の徴候及び症状又は腸閉塞、ライ症候群、及び脳腫瘍等の状態の徴候及び症状が隠れて分からなくなる可能性がある。 投与 TREVICTA を誤って血管内に投与しないよう注意すること。 術中虹彩緊張低下症候群 TREVICTA のような α1a アドレナリン拮抗作用を有する医薬品の投与を受けた患者の白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が認められている（第 4.8 項参照）。 術中虹彩緊張低下症候群は術中及び術後の眼合併症リスクを高める可能性がある。α1a アドレナリン拮抗作用を有する医薬品の現在又は過去の使用については、手術前に眼科医に知らせること。白内障手術前に α1 遮断療法を中止することの潜在的ベネフィットは確立されておらず、抗精神病薬療法を中止するリスクと比較検討しなければならない。 添加物 TREVICTA のナトリウム含有量は 1 回の投与あたり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的にナトリウムを含まない。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Paliperidone Palmitate 3-Month Injection

[redacted]
Version [redacted]

[redacted]

以下非公表のためCOMPANY CORE DATA SHEET 2～45頁 を省略

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use INVEGA TRINZA® safely and effectively. See full prescribing information for INVEGA TRINZA®.

INVEGA TRINZA® (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension, for intramuscular use
Initial U.S. Approval: 2006

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS
See full prescribing information for complete boxed warning.
Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. INVEGA TRINZA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis. (5.1)

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Warnings and Precautions (5.5) 07/2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------

INVEGA TRINZA®, a 3-month injection, is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of schizophrenia in patients after they have been adequately treated with INVEGA SUSTENNA® (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension) for at least four months. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Use INVEGA TRINZA® only after the patient has been adequately treated with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension for at least four months. (2.2)
- INVEGA TRINZA® should be administered once every 3 months. (2.1)
- For intramuscular injection only. (2.1)
- Each injection must be administered only by a health care professional. (2.1)
- For deltoid injection: For patients weighing less than 90 kg, use the 1-inch 22 gauge thin wall needle. For patients weighing 90 kg or more, use the 1½-inch 22 gauge thin wall needle.
- For gluteal injection: Regardless of patient weight, use the1½-inch 22 gauge thin wall needle.
- Prior to administration, shake the prefilled syringe vigorously for at least 15 seconds within 5 minutes prior to administration to ensure a homogeneous suspension. (2.1)
- Initiate INVEGA TRINZA® when the next 1-month paliperidone palmitate dose is scheduled with an INVEGA TRINZA® dose based on the previous 1-month injection dose as shown below. (2.2)

INVEGA TRINZA® Doses for Adult Patients Adequately Treated with INVEGA SUSTENNA®

If the Last Dose of INVEGA SUSTENNA® is:	Initiate INVEGA TRINZA® at the Following Dose:
78 mg	273 mg
117 mg	410 mg
156 mg	546 mg
234 mg	819 mg

Conversion from the INVEGA SUSTENNA® 39 mg dose was not studied.

- Missed Doses: Missing doses of INVEGA TRINZA® should be avoided. To manage missed doses on exceptional occasions, refer to the Full Prescribing Information. (2.3)
- Moderate to severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min): INVEGA TRINZA® is not recommended. (2.5)
- Mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min): Adjust dosage and stabilize the patient using INVEGA SUSTENNA®, then transition to INVEGA TRINZA®. See above table. (2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Extended-release injectable suspension: 273 mg, 410 mg, 546 mg, or 819 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Known hypersensitivity to paliperidone, risperidone, or to any excipients in INVEGA TRINZA®. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis:* Increased incidence of cerebrovascular adverse reactions (e.g. stroke, transient ischemic attack, including fatalities). INVEGA TRINZA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis (5.2)
- *Neuroleptic Malignant Syndrome:* Manage with immediate discontinuation of drug and close monitoring (5.3)
- *QT Prolongation:* Avoid use with drugs that also increase QT interval and in patients with risk factors for prolonged QT interval (5.4)
- *Tardive Dyskinesia:* Discontinue drug if clinically appropriate (5.5)
- *Metabolic Changes:* Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include:
  - *Hyperglycemia and Diabetes Mellitus:* Monitor for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Monitor glucose regularly in patients with diabetes or at risk for diabetes. (5.6)
  - *Dyslipidemia:* Undesirable alterations have been observed. (5.6)
  - *Weight Gain:* Significant weight gain has been reported. Monitor weight gain. (5.6)
- *Orthostatic Hypotension and Syncope:* Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease and patients predisposed to hypotension (5.7)
- *Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:* Monitor complete blood count in patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia. Consider discontinuation if clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors (5.9)
- *Hyperprolactinemia:* Prolactin elevations occur and persist during chronic administration (5.10)
- *Potential for Cognitive and Motor Impairment:* Use caution when operating machinery (5.11)
- *Seizures:* Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold (5.12)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (incidence ≥ 5% and occurring at least twice as often as placebo) were injection site reaction, weight increased, headache, upper respiratory tract infection, akathisia, and parkinsonism. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

----------DRUG INTERACTIONS----------

Strong CYP3A4/P-glycoprotein (P-gp) inducers: Avoid using a strong inducer of CYP3A4 and/or P-gp (e.g., carbamazepine, rifampin, St John's Wort) during a dosing interval for INVEGA TRINZA®. If administering a strong inducer is necessary, consider managing the patient using paliperidone extended release tablets. (7.2, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Pregnancy: May cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in neonates with third trimester exposure. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 01/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Instructions
2.2 Schizophrenia
2.3 Missed Doses
2.4 Use with Risperidone or with Oral Paliperidone
2.5 Dosage Adjustment in Renal Impairment
2.6 Switching from INVEGA TRINZA® to the 1-Month Paliperidone Palmitate Extended-Release Injectable Suspension
2.7 Switching from INVEGA TRINZA® to Oral Paliperidone Extended-Release Tablets
2.8 Instructions for Use

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
5.2 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome
5.4 QT Prolongation
5.5 Tardive Dyskinesia
5.6 Metabolic Changes
5.7 Orthostatic Hypotension and Syncope
5.8 Falls
5.9 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
5.10 Hyperprolactinemia
5.11 Potential for Cognitive and Motor Impairment
5.12 Seizures
5.13 Dysphagia
5.14 Priapism
5.15 Disruption of Body Temperature Regulation

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with INVEGA TRINZA®
7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with INVEGA TRINZA®

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
8.8 Patients with Parkinson's Disease or Lewy Body Dementia

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience
10.2 Management of Overdosage

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. INVEGA TRINZA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis. *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

INVEGA TRINZA® (paliperidone palmitate), a 3-month injection, is indicated for the treatment of schizophrenia in patients after they have been adequately treated with INVEGA SUSTENNA® (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension) for at least four months *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Instructions

INVEGA TRINZA® should be administered once every 3 months.

Each injection must be administered only by a health care professional.

Parenteral drug products should be inspected visually for foreign matter and discoloration prior to administration. **It is important to shake the syringe vigorously for at least 15 seconds to ensure a homogeneous suspension. Inject INVEGA TRINZA® within 5 minutes of shaking vigorously** *[see Dosage and Administration (2.8)]***.**

INVEGA TRINZA® is intended for intramuscular use only. Do not administer by any other route. Avoid inadvertent injection into a blood vessel. Administer the dose in a single injection; do not administer the dose in divided injections. Inject slowly, deep into the deltoid or gluteal muscle.

INVEGA TRINZA® must be administered using only the thin wall needles that are provided in the INVEGA TRINZA® pack. Do not use needles from the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension pack or other commercially-available needles to reduce the risk of blockage.

Deltoid Injection

The recommended needle size for administration of INVEGA TRINZA® into the deltoid muscle is determined by the patient's weight:

- For patients weighing less than 90 kg, the 1-inch, 22 gauge thin wall needle is recommended.

- For patients weighing 90 kg or more, the 1½-inch, 22 gauge thin wall needle is recommended.

Administer into the center of the deltoid muscle. Deltoid injections should be alternated between the two deltoid muscles.

Gluteal Injection

Regardless of patient weight, the recommended needle size for administration of INVEGA TRINZA® into the gluteal muscle is the 1½-inch, 22 gauge thin wall needle. Administer into the upper-outer quadrant of the gluteal muscle. Gluteal injections should be alternated between the two gluteal muscles.

Incomplete Administration

To avoid an incomplete administration of INVEGA TRINZA®, ensure that the prefilled syringe is **shaken vigorously for at least 15 seconds within 5 minutes prior to administration to ensure a homogeneous suspension and ensure the needle does not get clogged during injection** *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

However, in the event of an incompletely administered dose, do **not** re-inject the dose remaining in the syringe and do **not** administer another dose of INVEGA TRINZA®. Closely monitor and treat the patient with oral supplementation as clinically appropriate until the next scheduled 3-month injection of INVEGA TRINZA®.

2.2 Schizophrenia

Adults

INVEGA TRINZA® is to be used only after INVEGA SUSTENNA® (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension) has been established as adequate treatment for at least four months. In order to establish a consistent maintenance dose, it is recommended that the last two doses of INVEGA SUSTENNA® be the same dosage strength before starting INVEGA TRINZA®.

Initiate INVEGA TRINZA® when the next 1-month paliperidone palmitate dose is scheduled with an INVEGA TRINZA® dose based on the previous 1-month injection dose, using the equivalent 3.5-fold higher dose as shown in Table 1. INVEGA TRINZA® may be administered up to 7 days before or after the monthly time point of the next scheduled paliperidone palmitate 1-month dose.

Table 1. INVEGA TRINZA® Doses for Adult Patients Adequately Treated with INVEGA SUSTENNA®

If the Last Dose of INVEGA SUSTENNA® is:	Initiate INVEGA TRINZA® at the Following Dose:
78 mg	273 mg
117 mg	410 mg
156 mg	546 mg
234 mg	819 mg

Conversion from the INVEGA SUSTENNA® 39 mg dose was not studied.

Following the initial INVEGA TRINZA® dose, INVEGA TRINZA® should be administered every 3 months. If needed, dose adjustment can be made every 3 months in increments within the range of 273 mg to 819 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy. Due to the long-acting nature of INVEGA TRINZA®, the patient's response to an adjusted dose may not be apparent for several months *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Missed Doses

Dosing Window

Missing doses of INVEGA TRINZA® should be avoided. If necessary, patients may be given the injection up to 2 weeks before or after the 3-month time point.

Missed Dose 3½ Months to 4 Months Since Last Injection

If more than 3½ months (up to but less than 4 months) have elapsed since the last injection of INVEGA TRINZA®, the previously administered INVEGA TRINZA® dose should be administered as soon as possible, then continue with the 3-month injections following this dose.

Missed Dose 4 Months to 9 Months Since Last Injection

If 4 months up to and including 9 months have elapsed since the last injection of INVEGA TRINZA®, do NOT administer the next dose of INVEGA TRINZA®. Instead, use the re-initiation regimen shown in Table 2.

Table 2. Re-initiation Regimen After Missing 4 Months to 9 Months of INVEGA TRINZA®

If the Last Dose of INVEGA TRINZA® was:	Administer INVEGA SUSTENNA®, two doses one week apart (into deltoid muscle)		Then administer INVEGA TRINZA® (into deltoid[a] or gluteal muscle)
	Day 1	Day 8	1 month after Day 8
273 mg	78 mg	78 mg	273 mg
410 mg	117 mg	117 mg	410 mg
546 mg	156 mg	156 mg	546 mg
819 mg	156 mg	156 mg	819 mg

[a] See Instructions for Use for deltoid injection needle selection based on body weight.

Missed Dose Longer than 9 Months Since Last Injection

If more than 9 months have elapsed since the last injection of INVEGA TRINZA®, re-initiate treatment with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension as described in the prescribing information for that product. INVEGA TRINZA® can then be resumed after the patient has been adequately treated with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension for at least 4 months.

2.4 Use with Risperidone or with Oral Paliperidone

Since paliperidone is the major active metabolite of risperidone, caution should be exercised when INVEGA TRINZA® is coadministered with risperidone or oral paliperidone for extended periods of time. Safety data involving concomitant use of INVEGA TRINZA® with other antipsychotics is limited.

2.5 Dosage Adjustment in Renal Impairment

INVEGA TRINZA® has not been systematically studied in patients with renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min [Cockcroft-Gault Formula], adjust dosage and stabilize the patient using the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension, then transition to INVEGA TRINZA® *[see Table 1, Dosage and Administration (2.2)]*. *[See also Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*

INVEGA TRINZA® is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min) *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.6 Switching from INVEGA TRINZA® to the 1-Month Paliperidone Palmitate Extended-Release Injectable Suspension

For switching from INVEGA TRINZA® to INVEGA SUSTENNA® (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension), the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension should be started 3 months after the last INVEGA TRINZA® dose, using the equivalent 3.5-fold lower dose as shown in Table 3. The 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension should then continue, dosed at monthly intervals.

Table 3. Conversion From INVEGA TRINZA® to INVEGA SUSTENNA®

If the Last Dose of INVEGA TRINZA® is:	Initiate[a] INVEGA SUSTENNA® 3 Months Later at the Following Dose:
273 mg	78 mg
410 mg	117 mg
546 mg	156 mg
819 mg	234 mg

[a] The initiation dosing as described in the prescribing information for INVEGA SUSTENNA® is not required.

2.7 Switching from INVEGA TRINZA® to Oral Paliperidone Extended-Release Tablets

For switching from INVEGA TRINZA® to oral paliperidone extended-release tablets, the daily dosing of the paliperidone extended-release tablets should be started 3 months after the last INVEGA TRINZA® dose and transitioned over the next several months following the last INVEGA TRINZA® dose as described in Table 4. Table 4 provides dose conversion regimens to allow patients previously stabilized on different doses of INVEGA TRINZA® to attain similar paliperidone exposure with once daily paliperidone extended-release tablets.

Table 4. INVEGA TRINZA® Doses and Once-Daily Paliperidone Extended-Release Conversion Regimens Needed to Attain Similar Paliperidone Exposures

	Weeks Since Last INVEGA TRINZA® Dose		
	3 months to 18 weeks	Longer than 18 weeks to 24 weeks	Longer than 24 weeks
Last INVEGA TRINZA® Dose	Doses of oral paliperidone extended-release tablets		
273 mg	3 mg	3 mg	3 mg
410 mg	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg	6 mg	9 mg	12 mg

2.8 Instructions for Use



Administer every 3 months



Shake syringe vigorously for at least 15 seconds

For intramuscular injection only. Do not administer by any other route.

Important

INVEGA TRINZA® should be administered by a healthcare professional as a single injection. **DO NOT** divide dose into multiple injections.

INVEGA TRINZA® is intended for intramuscular use only. Inject slowly, deep into the muscle taking care to avoid injection into a blood vessel.

Read complete instructions prior to use.

Dosing

This medication should be administered **once every 3 months**.

Preparation

Peel off tab label from the syringe and place in patient record.

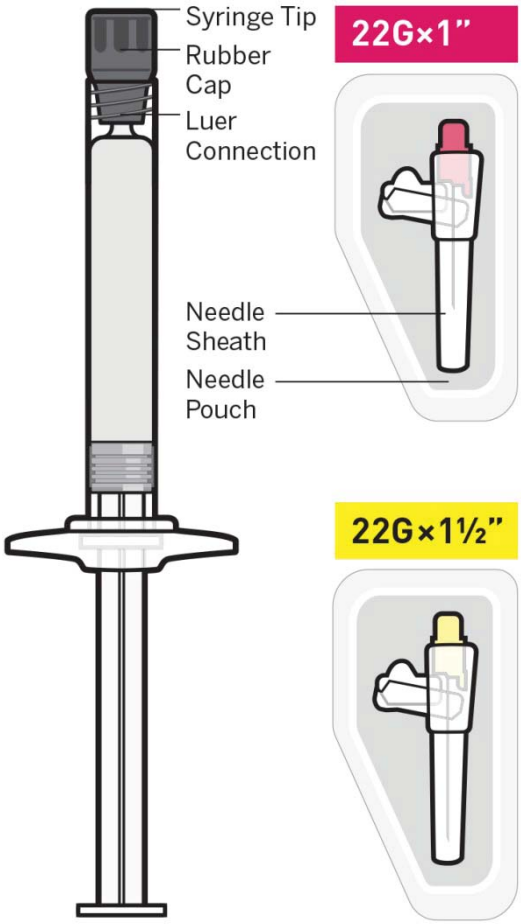
INVEGA TRINZA® requires longer and more vigorous shaking than INVEGA SUSTENNA® (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension). Shake the syringe vigorously, with the syringe tip pointing up, for **at least 15 seconds within 5 minutes prior to administration** (see Step 2).

Thin Wall Safety Needle Selection

Thin wall safety needles are designed to be used with INVEGA TRINZA®. Therefore, it is important to **only use the needles provided in the INVEGA TRINZA® kit**.

Dose pack contents

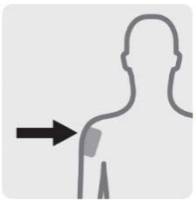
Prefilled Syringe	Thin Wall Safety Needles



1 Select needle

Needle selection is determined by injection area and patient weight.

If administering a **Deltoid** injection



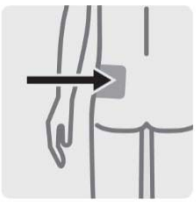
If patient weighs:
Less than 90 kg
pink hub

22G × 1"

90 kg or more
yellow hub

22G × 1½"

If administering a **Gluteal** injection



If patient weighs:
Less than 90 kg
yellow hub

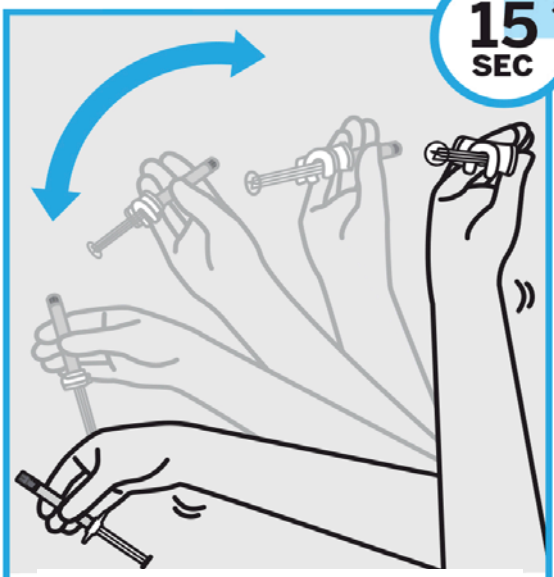
22G × 1½"

90 kg or more
yellow hub

22G × 1½"

Immediately discard the unused needle in an approved sharps container. Do not save for future use.

2 Prepare for injection



SHAKE VIGOROUSLY
for at least 15 seconds

With the syringe tip pointing up, SHAKE VIGOROUSLY with a **loose wrist** for at least 15 seconds to ensure a homogeneous suspension.

NOTE: This medication requires longer and more vigorous shaking than the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension.

Proceed to the next step immediately after shaking. **If more than <u>5 minutes</u> pass before injection, shake vigorously, with the syringe tip pointing up, again** for at least 15 seconds to re-suspend the medication.

Check suspension

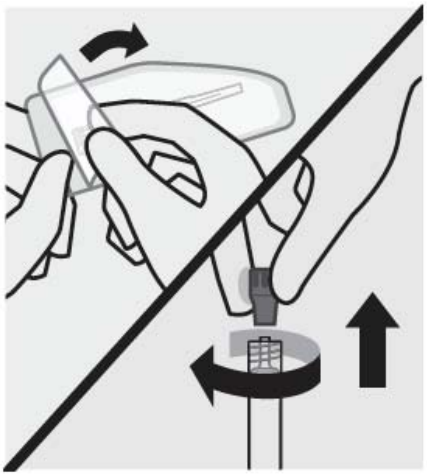


After shaking the syringe for at least 15 seconds, check the liquid in the viewing window.

The suspension should appear uniform and milky white in color.

It is also normal to see small air bubbles.

Open needle pouch and remove cap



First, open needle pouch by peeling the cover back half way. Place on a clean surface.

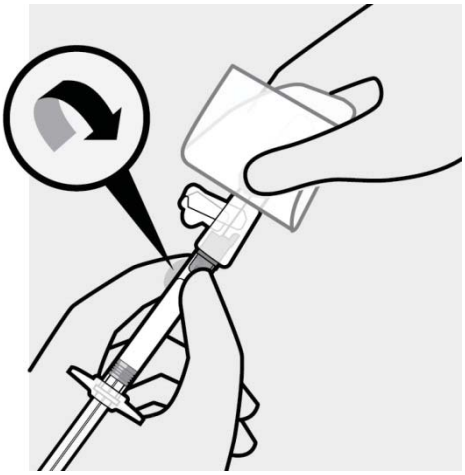
Then, holding the syringe upright, twist and pull the rubber cap to remove.

Grasp needle pouch



Fold back needle cover and plastic tray. Then, firmly grasp the needle sheath through the pouch, as shown.

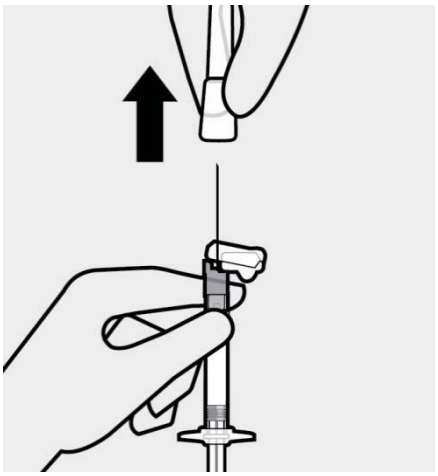
Attach needle



With your other hand, hold the syringe by the luer connection and attach it to the safety needle with a gentle clockwise twisting motion.

Do not remove the pouch until the syringe and needle are securely attached.

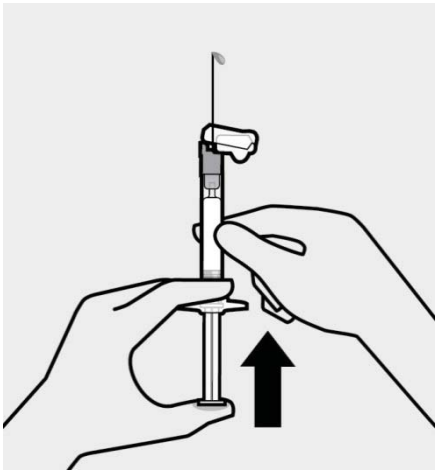
Remove needle sheath



Pull the needle sheath away from the needle in a straight motion.

Do not twist the sheath, as this may loosen the needle from the syringe.

Remove air bubbles

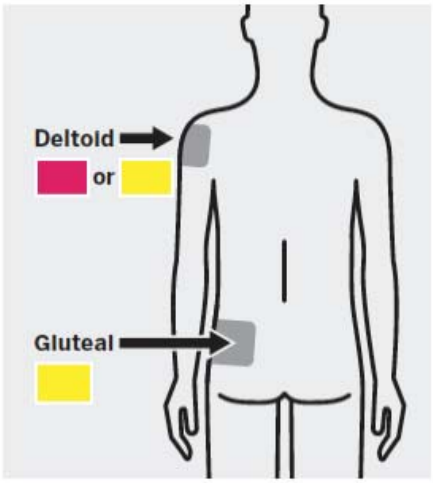


Hold the syringe upright and tap gently to make any air bubbles rise to the top.

Remove air by pressing the plunger rod upward carefully until a drop of liquid comes out of the needle tip.

3 Inject

Inject dose

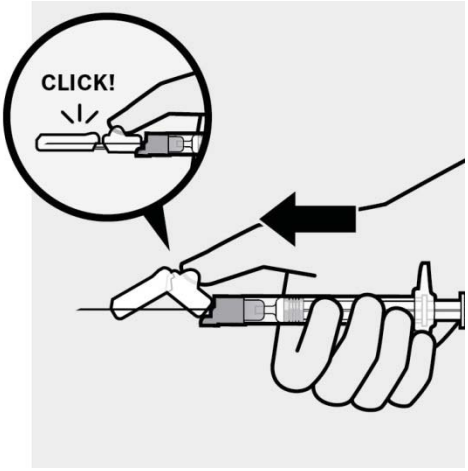


Slowly inject the entire contents of the syringe intramuscularly, deep into the selected deltoid or gluteal muscle.

Do not administer by any other route.

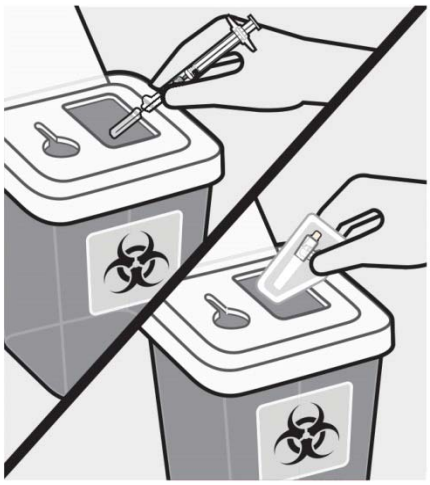
4 After injection

Secure needle



After the injection is complete, use your thumb or a flat surface to secure the needle in the safety device. The needle is secure when a “click” sound is heard.

Dispose properly



Dispose of the syringe and unused needle in an approved sharps container.

Thin wall safety needles are designed specifically for use with INVEGA TRINZA®. Unused needle should be discarded and not saved for future use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

INVEGA TRINZA® is available as a white to off-white aqueous extended-release injectable suspension for intramuscular injection in dose strengths of 273 mg, 410 mg, 546 mg, and 819 mg paliperidone palmitate.

4 CONTRAINDICATIONS

INVEGA TRINZA® is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to either paliperidone or risperidone, or to any of the excipients in the INVEGA TRINZA® formulation. Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, have been reported in patients treated with risperidone and in patients treated with paliperidone. Paliperidone palmitate is converted to paliperidone, which is a metabolite of risperidone.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. INVEGA TRINZA® is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.2 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

In placebo-controlled trials with risperidone, aripiprazole, and olanzapine in elderly subjects with dementia, there was a higher incidence of cerebrovascular adverse reactions (cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks) including fatalities compared to placebo-treated subjects. No studies have been conducted with oral paliperidone, the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension, or INVEGA TRINZA® in elderly patients with dementia. These medications are not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with antipsychotic drugs, including paliperidone. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. In arriving at a diagnosis, it is important to identify cases in which the clinical presentation includes both serious medical illness (e.g., pneumonia, systemic infection, etc.) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever, and primary central

nervous system pathology.

The management of NMS should include: (1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy; (2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring; and (3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. Consideration should be given to the long-acting nature of INVEGA TRINZA®. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for uncomplicated NMS.

If a patient appears to require antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, reintroduction of drug therapy should be closely monitored, since recurrences of NMS have been reported.

5.4 QT Prolongation

Paliperidone causes a modest increase in the corrected QT (QTc) interval. The use of paliperidone should be avoided in combination with other drugs that are known to prolong QTc including Class 1A (e.g., quinidine, procainamide) or Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications, antipsychotic medications (e.g., chlorpromazine, thioridazine), antibiotics (e.g., gatifloxacin, moxifloxacin), or any other class of medications known to prolong the QTc interval. Paliperidone should also be avoided in patients with congenital long QT syndrome and in patients with a history of cardiac arrhythmias.

Certain circumstances may increase the risk of the occurrence of Torsades de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including (1) bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval.

The effects of paliperidone on the QT interval were evaluated in a double-blind, active-controlled (moxifloxacin 400 mg single dose), multicenter Thorough QT study with oral paliperidone in adult patients, and in four fixed-dose efficacy studies and one maintenance study of the 1-month paliperidone palmitate injectable product.

In the Thorough QT study (n=141), the 8 mg dose of immediate-release oral paliperidone (n=50) showed a mean placebo-subtracted increase from baseline in QTcLD (QT interval corrected for heart rate using the population specified linear derived method) of 12.3 msec (90% CI: 8.9; 15.6) on day 8 at 1.5 hours post-dose. The mean steady-state peak plasma concentration for this 8 mg dose of paliperidone immediate release ($C_{max\ ss}$=113 ng/mL) was approximately 2-fold the exposure with the maximum recommended 819 mg dose of INVEGA TRINZA® administered in the deltoid muscle (predicted median $C_{max\ ss}$=56 ng/mL). In this same study, a 4 mg dose of the immediate-release oral formulation of paliperidone, for which $C_{max\ ss}$=35 ng/mL, showed an

increased placebo-subtracted QTcLD of 6.8 msec (90% CI: 3.6; 10.1) on day 2 at 1.5 hours post-dose.

In the four fixed-dose efficacy studies of the 1-month paliperidone palmitate injectable product, no subject had a change in QTcLD exceeding 60 msec and no subject had a QTcLD value of > 500 msec at any time point. In the maintenance study, no subject had a QTcLD change > 60 msec, and one subject had a QTcLD value of 507 msec (Bazett's QT corrected interval [QTcB] value of 483 msec); this latter subject also had a heart rate of 45 beats per minute.

In the long-term maintenance trial of INVEGA TRINZA® in subjects with schizophrenia, an increase in QTcLD exceeding 60 msec was observed in 1 subject (< 1%) in the open-label phase, no subject had an increase in QTcLD exceeding 60 msec after treatment with INVEGA TRINZA® in the double-blind phase, and no subject had a QTcLD value of > 480 msec at any point in the study.

5.5 Tardive Dyskinesia

A syndrome of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements may develop in patients treated with antipsychotic drugs. Although the prevalence of the syndrome appears to be highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to predict which patients will develop the syndrome. Whether antipsychotic drug products differ in their potential to cause tardive dyskinesia is unknown.

The risk of developing tardive dyskinesia and the likelihood that it will become irreversible appear to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic drugs administered to the patient increase, but the syndrome can develop after relatively brief treatment periods at low doses, although this is uncommon.

The syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment itself may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and may thus mask the underlying process. The effect of symptomatic suppression on the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, INVEGA TRINZA® should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who suffer from a chronic illness that is known to respond to antipsychotic drugs. In patients who do require chronic treatment, the smallest dose and the shortest duration of treatment producing a satisfactory clinical response should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient treated with INVEGA TRINZA®,

drug discontinuation should be considered. Consideration should be given to the long-acting nature of INVEGA TRINZA®. However, some patients may require treatment with INVEGA TRINZA® despite the presence of the syndrome.

5.6 Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain. While all of the drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia and diabetes mellitus, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, have been reported in patients treated with all atypical antipsychotics. These cases were, for the most part, seen in post-marketing clinical use and epidemiologic studies, not in clinical trials. Hyperglycemia and diabetes have been reported in trial subjects treated with INVEGA TRINZA®. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of hyperglycemia-related adverse reactions in patients treated with the atypical antipsychotics.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (e.g., obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

Data from the long-term maintenance trial with INVEGA TRINZA® in subjects with schizophrenia are presented in Table 5.

Table 5. Change in Fasting Glucose from the Long-Term Maintenance Trial with INVEGA TRINZA® in Subjects with Schizophrenia

	Open-Label Phase (relative to open-label baseline)	Double-Blind Phase (relative to double-blind baseline)	
	Paliperidone Palmitate[a]	**Placebo**	**INVEGA TRINZA®**
	Mean change from baseline (mg/dL)		
	n=397	**n=120**	**n=138**
Serum Glucose Change from baseline	1.2	-1.6	-1.2
	Proportion of Patients with Shifts		
	n=397	**n=128**	**n=148**
Serum Glucose Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	2.3% (9/397)	2.3% (3/128)	4.1% (6/148)

[a] During the open-label phase, subjects received several doses of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension followed by a single dose of INVEGA TRINZA® *[see Clinical Studies (14)]*.

Dyslipidemia

Undesirable alterations in lipids have been observed in patients treated with atypical antipsychotics.

Data from the long-term maintenance trial with INVEGA TRINZA® in subjects with schizophrenia are presented in Table 6.

Table 6. Change in Fasting Lipids from the Long-Term Maintenance Trial with INVEGA TRINZA® in Subjects with Schizophrenia

	Open-Label Phase (relative to open-label baseline)	Double-Blind Phase (relative to double-blind baseline)	
	Paliperidone Palmitate[a]	Placebo	INVEGA TRINZA®
	Mean change from baseline (mg/dL)		
Cholesterol	**n=400**	**n=120**	**n=138**
Change from baseline	0.5	-0.4	0.9
LDL	**n=396**	**n=119**	**n=138**
Change from baseline	1.1	-0.4	1.1
HDL	**n=397**	**n=119**	**n=138**
Change from baseline	-0.2	-0.5	-1.3
Triglycerides	**n=400**	**n=120**	**n=138**
Change from baseline	0.1	-2.0	5.1
	Proportion of Patients with Shifts		
Cholesterol Normal to High (<200 mg/dL to ≥240 mg/dL)	2.0% (8/400)	3.9% (5/128)	1.4% (2/148)
LDL Normal to High (<100 mg/dL to ≥160 mg/dL)	0.3% (1/396)	0.8% (1/127)	0% (0/148)
HDL Normal to Low (≥40 mg/dL to <40 mg/dL)	8.6% (34/397)	9.4% (12/127)	13.5% (20/148)
Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥200 mg/dL)	4.5% (18/400)	1.6% (2/128)	8.1% (12/148)

[a] During the open-label phase, subjects received several doses of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension followed by a single dose of INVEGA TRINZA® *[see Clinical Studies (14)]*.

Weight Gain

Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

Data on mean changes in body weight and the proportion of subjects meeting a weight gain criterion of ≥ 7% of body weight from the long-term maintenance trial with INVEGA TRINZA® in subjects with schizophrenia are presented in Table 7.

Table 7. Change in Body Weight (kg) and the Proportion of Subjects with ≥ 7% Gain in Body Weight from the Long-Term Maintenance Trial with INVEGA TRINZA® in Subjects with Schizophrenia

	Open-Label Phase (relative to open-label baseline)	Double-Blind Phase (relative to double-blind baseline)	
	Paliperidone Palmitate[a]	Placebo	INVEGA TRINZA®
	n=466	n=142	n=157
Weight (kg) Change from baseline	1.42	-1.28	0.94
Weight Gain ≥ 7% increase from baseline	15.2%	0.7%	9.6%

[a] During the open-label phase, subjects received several doses of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension followed by a single dose of INVEGA TRINZA® *[see Clinical Studies (14)]*.

5.7 Orthostatic Hypotension and Syncope

Paliperidone can induce orthostatic hypotension and syncope in some patients because of its alpha-adrenergic blocking activity. In the long-term maintenance trial, syncope was reported in < 1% (1/506) of subjects treated with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension during the open-label phase; there were no cases reported during the double-blind phase in either treatment group. In the long-term maintenance trial, orthostatic hypotension was reported as an adverse event by < 1% (1/506) of subjects treated with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension and < 1% (1/379) of subjects after receiving a single-dose of INVEGA TRINZA® during the open-label phase; there were no cases reported during the double-blind phase in either treatment group.

INVEGA TRINZA® should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, history of myocardial infarction or ischemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medications). Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients who are vulnerable to hypotension.

5.8 Falls

Somnolence, postural hypotension, motor and sensory instability have been reported with the use of antipsychotics, including INVEGA TRINZA®, which may lead to falls and, consequently, fractures or other fall-related injuries. For patients, particularly the elderly, with diseases, conditions, or medications that could exacerbate these effects, assess the risk of falls when initiating antipsychotic treatment and recurrently for patients on long-term antipsychotic therapy.

5.9 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

In clinical trial and/or postmarketing experience, events of leukopenia and neutropenia have been reported temporally related to antipsychotic agents, including INVEGA TRINZA®. Agranulocytosis has also been reported.

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC)/absolute neutrophil count (ANC) and history of drug-induced leukopenia/neutropenia. In patients with a history of a clinically significant low WBC/ANC or a drug-induced leukopenia/neutropenia, perform a complete blood count (CBC) frequently during the first few months of therapy. In such patients, consider discontinuation of INVEGA TRINZA® at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Monitor patients with clinically significant neutropenia for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Discontinue INVEGA TRINZA® in patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count <1000/mm^3) and follow their WBC until recovery.

5.10 Hyperprolactinemia

Like other drugs that antagonize dopamine D_2 receptors, paliperidone elevates prolactin levels and the elevation persists during chronic administration. Paliperidone has a prolactin-elevating effect similar to that seen with risperidone, a drug that is associated with higher levels of prolactin than other antipsychotic drugs.

Hyperprolactinemia, regardless of etiology, may suppress hypothalamic GnRH, resulting in reduced pituitary gonadotrophin secretion. This, in turn, may inhibit reproductive function by impairing gonadal steroidogenesis in both female and male patients. Galactorrhea, amenorrhea, gynecomastia, and impotence have been reported in patients receiving prolactin-elevating compounds. Long-standing hyperprolactinemia when associated with hypogonadism may lead to decreased bone density in both female and male subjects.

Tissue culture experiments indicate that approximately one-third of human breast cancers are prolactin dependent *in vitro*, a factor of potential importance if the prescription of these drugs is considered in a patient with previously detected breast cancer. An increase in the incidence of pituitary gland, mammary gland, and pancreatic islet cell neoplasia (mammary adenocarcinomas, pituitary and pancreatic adenomas) was observed in the risperidone carcinogenicity studies conducted in mice and rats *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Neither clinical studies nor epidemiologic studies conducted to date have shown an association between chronic administration of this class of drugs and tumorigenesis in humans, but the available evidence is too limited to be conclusive.

In a long-term maintenance trial of INVEGA TRINZA®, elevations of prolactin to above the reference range (>13.13 ng/mL in males and >26.72 ng/mL in females) relative to open-label baseline at any time during the double-blind phase were noted in a higher percentage of males in the INVEGA TRINZA® group than in the placebo group (46% vs. 25%) and in a higher percentage of females in the INVEGA TRINZA® group than in the placebo group (32% vs. 15%). During the double-blind phase, 1 female (2.4%) in the INVEGA TRINZA® group experienced an adverse reaction of amenorrhea, while no potentially prolactin-related adverse reactions were noted among females in the placebo group. There were no potentially prolactin-related adverse reactions among males in either group.

Prior to the double-blind phase (during the 29-week open-label phase of the long-term maintenance trial), the mean (SD) serum prolactin values at baseline in males (N=368) were 17.1 (13.55) ng/mL and 51.6 (40.85) ng/mL in females (N=122). Twelve weeks after a single injection of INVEGA TRINZA® at the end of the open-label phase, mean (SD) prolactin values were 25.8 (13.49) ng/mL in males (N=322) and 70.6 (40.23) ng/mL in females (N=107). During the open-label phases 27% of females and 42% of males experienced elevations of prolactin above the reference range relative to baseline, and a higher proportion of females experienced potentially prolactin-related adverse reactions compared to males (7.9% vs. 3.7%). Amenorrhea (4.7%) and galactorrhea (3.1%) were the most commonly observed (≥3%) potentially prolactin-related adverse reactions in females. Among males in the open-label phase, no potentially prolactin-related adverse reaction was observed with a rate greater than 3%.

5.11 Potential for Cognitive and Motor Impairment

Somnolence, sedation, and dizziness were reported as adverse reactions in subjects treated with INVEGA TRINZA® *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Antipsychotics, including INVEGA TRINZA®, have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills. Patients should be cautioned about performing activities requiring mental alertness, such as operating hazardous machinery or operating a motor vehicle, until they are reasonably certain that paliperidone therapy does not adversely affect them.

5.12 Seizures

In the long-term maintenance trial there were no reports of seizures or convulsions. In the pivotal clinical studies with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension which included four fixed-dose, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with schizophrenia, <1% (1/1293) of subjects treated with the 1-month injection experienced an adverse event of convulsion compared with <1% (1/510) of placebo-treated subjects who experienced an adverse event of grand mal convulsion.

Like other antipsychotic drugs, INVEGA TRINZA® should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in patients 65 years or older.

5.13 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. INVEGA TRINZA® and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia.

5.14 Priapism

Drugs with alpha-adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. Although no cases of priapism have been reported in clinical trials with INVEGA TRINZA®, priapism has been reported with oral paliperidone during postmarketing surveillance. Severe priapism may require surgical intervention.

5.15 Disruption of Body Temperature Regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic agents. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA TRINZA® to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Increased mortality in elderly patients with dementia-related psychosis *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Cerebrovascular adverse reactions, including stroke, in elderly patients with dementia-related psychosis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Neuroleptic malignant syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- QT prolongation *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Tardive dyskinesia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Metabolic changes *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Orthostatic hypotension and syncope *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Falls *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

- Leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Hyperprolactinemia *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Potential for cognitive and motor impairment *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- Seizures *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Dysphagia *[see Warnings and Precautions (5.13)]*
- Priapism *[see Warnings and Precautions (5.14)]*
- Disruption of body temperature regulation *[see Warnings and Precautions (5.15)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Patient Exposure

The data described in this section include data from two clinical trials. One is a long-term maintenance trial, in which 506 subjects with schizophrenia received several doses of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension during the open-label phase, of which 379 subjects continued to receive a single injection of INVEGA TRINZA® during the open-label phase, and 160 subjects were subsequently randomized to receive at least one dose of INVEGA TRINZA® and 145 subjects received placebo during the double-blind placebo-controlled phase. The mean (SD) duration of exposure during the double-blind phase was 150 (79) days in the placebo group and 175 (90) days in the INVEGA TRINZA® group. The other is a Phase 1 study (N=308), which included patients with schizophrenia who received a single injection of INVEGA TRINZA® concomitantly with other oral antipsychotics.

Adverse Reactions in a Double-Blind, Placebo-Controlled (Long-Term Maintenance) Clinical Trial

Commonly Observed Adverse Reactions: The most common adverse reactions (incidence at least 5% in the open-label phase, or in the INVEGA TRINZA® group and at least twice the incidence in the placebo group during the double-blind phase) were injection site reaction, weight increased, headache, upper respiratory tract infection, akathisia, and parkinsonism.

Discontinuation of Treatment Due to Adverse Events: The percentages of subjects who discontinued due to adverse events in the long-term maintenance trial were 5.1% during the

open-label phase. During the double-blind phase, no INVEGA TRINZA®-treated subject and one placebo-treated subject discontinued due to adverse events.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More in INVEGA TRINZA®-Treated Patients: The safety profile of INVEGA TRINZA® was similar to that seen with the 1-month paliperidone extended-release injectable suspension. Table 8 lists the adverse reactions reported in a long-term maintenance trial in subjects with schizophrenia.

Table 8. Incidences of Adverse Reactions 2% or More of INVEGA TRINZA®-Treated Patients (and Greater than Placebo) for the Open-Label and Double-Blind Phases of a Long-Term Maintenance Trial in Patients with Schizophrenia

	--- Open Label-----	---------- Double Blind ----------	
	Paliperidone Palmitate[a]	Placebo	INVEGA TRINZA®
System Organ Class	**(N=506)**	**(N=145)**	**(N=160)**
Adverse Reaction[b]	**%**[c]	**%**[c]	**%**[c]
General disorders and administration site conditions			
Injection site reaction	12	0	3
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection	5	4	10
Urinary tract infection	<1	1	3
Metabolism and nutrition disorders			
Weight increased	10	3	9
Nervous system disorders			
Akathisia	5	2	5
Headache	7	4	9
Parkinsonism	5	0	4

Table includes adverse reactions that were reported in 2% or more of subjects in the INVEGA TRINZA® group during the double-blind phase and which occurred at greater incidence than in the placebo group.

[a] During the open-label phase, subjects received several doses of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension followed by a single dose of INVEGA TRINZA® prior to randomization to either placebo or INVEGA TRINZA® in the subsequent double-blind phase *[see Clinical Studies (14)]*.

[b] The following terms were combined:

Injection site reaction includes Injection site reaction, Injection site erythema, Injection site extravasation, Injection site induration, Injection site inflammation, Injection site mass, Injection site nodule, Injection site pain, Injection site swelling.

Weight increased includes Weight increased, Waist circumference increased.

Upper respiratory tract infection includes Upper respiratory tract infection, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis.

Akathisia includes Akathisia, Restlessness.

Parkinsonism includes Parkinsonism, Cogwheel rigidity, Drooling, Extrapyramidal disorder, Hypokinesia, Muscle rigidity, Muscle tightness, Musculoskeletal stiffness, Salivary hypersecretion.

[c] Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

Demographic Differences

An examination of population subgroups in the long-term maintenance trial did not reveal any evidence of differences in safety on the basis of age, gender, or race alone; however, there were few subjects 65 years of age and older.

Extrapyramidal Symptoms (EPS)

Data from the long-term maintenance trial provided information regarding EPS. Several methods were used to measure EPS: (1) the Simpson-Angus global score which broadly evaluates parkinsonism, (2) the Barnes Akathisia Rating Scale global clinical rating score which evaluates akathisia, (3) the Abnormal Involuntary Movement Scale scores which evaluates dyskinesia, and (4) use of anticholinergic medications to treat EPS (Table 9), and (5) incidence of spontaneous reports of EPS (Table 10).

Table 9. Extrapyramidal Symptoms (EPS) Assessed by Incidence of Rating Scales and Use of Anticholinergic Medication

	Percentage of Subjects		
	Open-label Phase	Double-blind Phase	
	Paliperidone Palmitate[a]	Placebo	INVEGA TRINZA®
	(N=506)	(N=145)	(N=160)
Scale	**%**	**%**	**%**
Parkinsonism[b]	6	3	6
Akathisia[c]	3	1	4
Dyskinesia[d]	1	3	3
Use of Anticholinergic Medications[e]	11	9	11

[a] During the open-label phase, subjects received several doses of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension followed by a single dose of INVEGA TRINZA® *[see Clinical Studies (14)]*.

[b] For Parkinsonism, percent of subjects with Simpson-Angus Total score > 0.3 at any time (Global score defined as total sum of items score divided by the number of items)

[c] For Akathisia, percent of subjects with Barnes Akathisia Rating Scale global score ≥ 2 at any time

[d] For Dyskinesia, percent of subjects with a score ≥ 3 on any of the first 7 items or a score ≥ 2 on two or more of any of the first 7 items of the Abnormal Involuntary Movement Scale at any time

[e] Percent of subjects who received anticholinergic medications to treat EPS

Table 10. Extrapyramidal Symptoms (EPS)-Related Events by MedDRA Preferred Term

	Percentage of Subjects		
	Open-label Phase	Double-blind Phase	
	Paliperidone Palmitate[a]	Placebo	INVEGA TRINZA®
	(N=506)	(N=145)	(N=160)
EPS Group	**%**	**%**	**%**
Overall percentage of subjects with EPS-related adverse events	10	3	8
Parkinsonism	4	0	4
Hyperkinesia	5	2	5
Tremor	2	0	1
Dyskinesia	<1	1	1
Dystonia	1	0	1

[a] During the open-label phase, subjects received several doses of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension followed by a single dose of INVEGA TRINZA® *[see Clinical Studies (14)]*.

Parkinsonism group includes: Cogwheel rigidity, drooling, extrapyramidal disorder, hypokinesia, muscle rigidity, muscle tightness, musculoskeletal stiffness, parkinsonism

Hyperkinesia group includes: Akathisia, restlessness

Dystonia group includes: Blepharospasm, dystonia, muscle spasms

After injection of INVEGA TRINZA® in the open-label phase, 12 (3.2%) subjects had EPS that were new or worsened in severity, with events under the groupings of hyperkinesia (1.6%) and parkinsonism (1.3%) being the most common. After injection of INVEGA TRINZA® in the open-label or double-blind phases, one subject discontinued from the open-label phase due to restlessness.

An examination of the time to EPS during the double-blind phase showed no clustering of these events at visits that would be expected to correspond to median peak plasma concentrations of paliperidone for subjects randomized to INVEGA TRINZA®.

Dystonia

Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Pain Assessment and Local Injection Site Reactions

Investigator ratings of injection site. Redness and swelling were observed in 2% or less of subjects in the INVEGA TRINZA® and placebo groups during the double-blind phase of the long-term maintenance study, and were rated mild based on investigator ratings using a 4-point scale (0=absent; 1=mild; 2=moderate; 3=severe). There were no reports of induration in either

group during the double-blind phase, and no subjects discontinued due to INVEGA TRINZA® injection.

Subject ratings of injection site pain. Subject evaluations of injection pain during the double-blind phase also were similar for placebo and INVEGA TRINZA®.

Subject ratings of injection site pain in the single-dose Phase 1 study allowed for assessment of the temporal course of injection site pain. Residual injection pain peaked 1 or 6 hours after injection, and trended downward 3 days after the injection. Deltoid injections were numerically more painful than gluteal injections, although most pain ratings were below 10 mm on a 100-mm scale.

Other Adverse Reactions Observed During the Clinical Trial Evaluation of INVEGA TRINZA®

The following additional adverse reactions were identified in the long-term maintenance trial. The following list does not include reactions: 1) already listed in previous tables or elsewhere in labeling, 2) for which a drug cause was remote, 3) which were so general as to be uninformative, 4) which were not considered to have significant clinical implications, or 5) occurred at an incidence lower than that of placebo-treated patients.

Cardiac disorders: tachycardia

Gastrointestinal disorders: nausea, vomiting

Metabolism and nutrition disorders: hyperinsulinemia

Psychiatric disorders: anxiety

Additional Adverse Reactions Reported in Clinical Trials with the 1-Month Paliperidone Palmitate Extended-Release Injectable Suspension

The following is a list of additional adverse reactions that have been reported in clinical trials with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension:

Cardiac disorders: atrioventricular block first degree, bradycardia, bundle branch block, palpitations, postural orthostatic tachycardia syndrome

Ear and labyrinth disorders: vertigo

Eye disorders: eye movement disorder, eye rolling, oculogyric crisis, vision blurred

Gastrointestinal disorders: abdominal discomfort/abdominal pain upper, diarrhea, dry mouth, toothache

General disorders and administration site conditions: asthenia, fatigue

Immune system disorders: hypersensitivity

Investigations: electrocardiogram abnormal

Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite, increased appetite

Musculoskeletal and connective tissue disorders: back pain, myalgia, pain in extremity, joint stiffness, muscle spasms, muscle twitching, nuchal rigidity

Nervous system disorders: bradykinesia, cerebrovascular accident, convulsion, dizziness, dizziness postural, dysarthria, hypertonia, lethargy, oromandibular dystonia, psychomotor hyperactivity, syncope

Psychiatric disorders: agitation, nightmare

Reproductive system and breast disorders: breast discharge, erectile dysfunction, gynecomastia, menstrual disorder, menstruation delayed, menstruation irregular, sexual dysfunction

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough

Skin and subcutaneous tissue disorders: drug eruption, pruritus, pruritus generalized, rash, urticaria

Vascular disorders: hypertension

Additional Adverse Reactions Reported in Clinical Trials with Oral Paliperidone

The following is a list of additional adverse reactions that have been reported in clinical trials with oral paliperidone:

Cardiac disorders: bundle branch block left, sinus arrhythmia

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, constipation, flatulence, small intestinal obstruction

General disorders and administration site conditions: edema, edema peripheral

Immune system disorders: anaphylactic reaction

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, musculoskeletal pain, torticollis, trismus

Nervous system disorders: grand mal convulsion, parkinsonian gait, transient ischemic attack

Psychiatric disorders: sleep disorder

Reproductive system and breast disorders: breast engorgement, breast tenderness/breast pain, retrograde ejaculation

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: nasal congestion, pharyngolaryngeal pain, pneumonia aspiration

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash papular

Vascular disorders: hypotension, ischemia

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of paliperidone; because these reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: angioedema, ileus, somnambulism, swollen tongue, thrombotic thrombocytopenic purpura, urinary incontinence, and urinary retention.

Cases of anaphylactic reaction after injection with the 1-month paliperidone palmitate extended-release suspension have been reported during postmarketing experience in patients who have previously tolerated oral risperidone or oral paliperidone.

Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. Adverse reactions reported with oral risperidone and risperidone long-acting injection can be found in the *Adverse Reactions (6)* sections of the package inserts for those products.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with INVEGA TRINZA®

Because paliperidone palmitate is hydrolyzed to paliperidone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, results from studies with oral paliperidone should be taken into consideration when assessing drug-drug interaction potential. In addition, consider the 3-month dosing interval and long half-life of INVEGA TRINZA® *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 11. Clinically Important Drug Interactions with INVEGA TRINZA®

Concomitant Drug Name or Drug Class	Clinical Rationale	Clinical Recommendation
Drugs with Potential for Inducing Orthostatic Hypotension	Because INVEGA TRINZA® has the potential for inducing orthostatic hypotension, an additive effect may occur when INVEGA TRINZA® is administered with other therapeutic agents that have this potential *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.	Monitor orthostatic vital signs in patients who are vulnerable to hypotension *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
Strong Inducers of CYP3A4 and P-gp (e.g., carbamazepine, rifampin, or St. John's Wort)	The concomitant use of paliperidone and strong inducers of CYP3A4 and P-gp may decrease the exposure of paliperidone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.	Avoid using CYP3A4 and/or P-gp inducers with INVEGA TRINZA® during the 3-month dosing interval, if possible. If administering a strong inducer is necessary, consider managing the patient using paliperidone extended-release tablets *[see Dosage and Administration (2.7)]*.
Levodopa and Other Dopamine Agonists	Paliperidone may antagonize the effect of levodopa and other dopamine agonists.	Monitor and manage patient as clinically appropriate.

7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with INVEGA TRINZA®

Based on pharmacokinetic studies with oral paliperidone, no dosage adjustment of INVEGA TRINZA® is required when administered concomitantly with valproate *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Additionally, no dosage adjustment is necessary for valproate when co-administered with INVEGA TRINZA® *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pharmacokinetic interaction between lithium and INVEGA TRINZA® is unlikely.

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with drugs that are metabolized by cytochrome P450 isozymes. *In vitro* studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be involved in paliperidone metabolism; however, there is no evidence *in vivo* that inhibitors of these enzymes significantly affect the metabolism of paliperidone. Paliperidone is not a substrate of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, and CYP2C19; an interaction with inhibitors or inducers of these isozymes is unlikely. *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to atypical antipsychotics, including INVEGA TRINZA®, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by contacting the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics at 1-866-961-2388 or online at *http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/*.

Risk Summary

Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery *(see Clinical Considerations)*. Overall, available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to paliperidone have not established a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes *(see Data)*. There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia and with exposure to antipsychotics, including INVEGA TRINZA® during pregnancy *(see Clinical Considerations)*. Paliperidone has been detected in plasma in adult subjects up to 18 months after a single-dose administration of INVEGA TRINZA® *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, and the clinical significance of INVEGA TRINZA® administered before pregnancy or anytime during pregnancy is not known.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

In animal reproduction studies, there were no treatment related effects on the offspring when pregnant rats were injected intramuscularly with paliperidone palmitate during the period of organogenesis at doses up to 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 234 mg paliperidone based on mg/m^2 body surface area. There were no increases in fetal abnormalities when pregnant rats and rabbits were treated orally with paliperidone during the period of organogenesis with up to 8 times the MRHD of 12 mg of paliperidone based on mg/m^2 body surface area. Additional reproduction toxicity studies were conducted with orally administered risperidone, which is extensively converted to paliperidone (see Animal data).

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

There is a risk to the mother from untreated schizophrenia, including increased risk of relapse, hospitalization, and suicide. Schizophrenia is associated with increased adverse perinatal outcomes, including preterm birth. It is not known if this is a direct result of the illness or other comorbid factors.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs, including INVEGA TRINZA®, during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization.

Data

Human Data

Published data from observational studies, birth registries, and case reports on the use of atypical antipsychotics during pregnancy do not report a clear association with antipsychotics and major birth defects. A prospective observational study including 6 women treated with risperidone, the parent compound of paliperidone, demonstrated placental passage of risperidone and paliperidone. A retrospective cohort study from a Medicaid database of 9258 women exposed to antipsychotics during pregnancy did not indicate an overall increased risk for major birth defects. There was a small increase in the risk of major birth defects (RR=1.26, 95% CI 1.02-1.56) and of cardiac malformations (RR=1.26, 95% CI 0.88-1.81) in a subgroup of 1566 women exposed to the parent compound of paliperidone, risperidone, during the first trimester of pregnancy; however, there is no mechanism of action to explain the difference in malformation rates.

Animal Data

No developmental toxicity studies were conducted with the 3-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension.

There were no treatment-related effects on the offspring when pregnant rats were injected intramuscularly with 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension during the period of organogenesis at doses up to 250 mg/kg, which is 3 times the MRHD of 819 mg of the 3-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension based on mg/m^2 body surface area.

In animal reproduction studies, there were no increases in fetal abnormalities when pregnant rats

and rabbits were treated orally with paliperidone during the period of organogenesis with up to 8 times the MRHD of 12 mg based on mg/m^2 body surface area.

Additional reproduction toxicity studies were conducted with orally administered risperidone, which is extensively converted to paliperidone. Cleft palate was observed in the offspring of pregnant mice treated with risperidone at 3 to 4 times the MRHD of 16 mg based on mg/m^2 body surface area; maternal toxicity occurred at 4 times the MHRD. There was no evidence of teratogenicity in embryo-fetal developmental toxicity studies with risperidone in rats and rabbits at doses up to 6 times the MRHD of 16 mg/day risperidone based on mg/m^2 body surface area. When the offspring of pregnant rats, treated with risperidone at 0.6 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area, reached adulthood, learning was impaired. Increased neuronal cell death occurred in the fetal brains of the offspring of pregnant rats treated at 0.5 to 1.2 times the MRHD; the postnatal development and growth of the offspring was delayed.

In rat reproduction studies with risperidone, pup deaths occurred at oral doses which are less than the MRHD of risperidone based on mg/m^2 body surface area; it is not known whether these deaths were due to a direct effect on the fetuses or pups or, to effects on the dams (see RISPERDAL® package insert).

8.2 Lactation

Risk Summary

Limited data from published literature report the presence of paliperidone in human breast milk. There is no information on the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production; however, there are reports of sedation, failure to thrive, jitteriness, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements) in breastfed infants exposed to paliperidone's parent compound, risperidone *(see Clinical Considerations)*. Paliperidone has been detected in plasma in adult subjects up to 18 months after a single-dose administration of INVEGA TRINZA®, and the clinical significance on the breastfed infant is not known *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for INVEGA TRINZA® and any potential adverse effects on the breastfed child from INVEGA TRINZA® or from the mother's underlying condition.

Clinical Considerations

Infants exposed to INVEGA TRINZA® through breastmilk should be monitored for excess sedation, failure to thrive, jitteriness, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements).

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Females

Based on the pharmacologic action of paliperidone (D2 receptor antagonism), treatment with INVEGA TRINZA® may result in an increase in serum prolactin levels, which may lead to a reversible reduction in fertility in females of reproductive potential *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of INVEGA TRINZA® in patients less than 18 years of age have not been established. Use of INVEGA TRINZA® is not recommended in pediatric patients because of the potential longer duration of an adverse event compared to shorter-acting products. In clinical trials of oral paliperidone, there were notably higher incidences of dystonia, hyperkinesia, tremor, and parkinsonism in the adolescent population as compared to the adult studies.

Juvenile Animal Studies

No juvenile animal studies were conducted with the 3-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension.

In a study in which juvenile rats were treated with oral paliperidone from days 24 to 73 of age, a reversible impairment of performance in a test of learning and memory was seen, in females only, with a no-effect dose of 0.63 mg/kg/day, which produced plasma levels (AUC) of paliperidone similar to those in adolescents dosed at 12 mg/day. No other consistent effects on neurobehavioral or reproductive development were seen up to the highest dose tested (2.5 mg/kg/day), which produced plasma levels of paliperidone 2-3 times those in adolescents.

Juvenile dogs were treated for 40 weeks with oral risperidone, which is extensively metabolized to paliperidone in animals and humans, at doses of 0.31, 1.25, or 5 mg/kg/day. Decreased bone length and density were seen with a no-effect dose of 0.31 mg/kg/day, which produced plasma levels (AUC) of risperidone plus paliperidone which were similar to those in children and adolescents receiving the MRHD of risperidone. In addition, a delay in sexual maturation was seen at all doses in both males and females. The above effects showed little or no reversibility in females after a 12-week drug-free recovery period.

The long-term effects of INVEGA TRINZA® on growth and sexual maturation have not been fully evaluated in children and adolescents.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of INVEGA TRINZA® did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney and clearance is decreased in patients with renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, who should be given reduced doses. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, monitor renal function and adjust dosage *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

8.6 Renal Impairment

Use of INVEGA TRINZA® is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min). Use of INVEGA TRINZA® in patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min) is based on the previous dose of the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension that the patient was stabilized on prior to initiation of INVEGA TRINZA® *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

INVEGA TRINZA® has not been studied in patients with hepatic impairment. Based on a study with oral paliperidone, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.8 Patients with Parkinson's Disease or Lewy Body Dementia

Patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies can experience increased sensitivity to INVEGA TRINZA®. Manifestations can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, extrapyramidal symptoms, and clinical features consistent with neuroleptic malignant syndrome.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

INVEGA TRINZA® (paliperidone) is not a controlled substance.

9.2 Abuse

Paliperidone has not been systematically studied in animals or humans for its potential for abuse.

9.3 Dependence

Paliperidone has not been systematically studied in animals or humans for its potential for tolerance or physical dependence.

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

No cases of overdose were reported in premarketing studies with paliperidone palmitate injection. Because INVEGA TRINZA® is to be administered by health care professionals, the potential for overdosage by patients is low.

While experience with paliperidone overdose is limited, among the few cases of overdose reported in premarketing trials with oral paliperidone, the highest estimated ingestion was 405 mg. Observed signs and symptoms included extrapyramidal symptoms and gait unsteadiness. Other potential signs and symptoms include those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, and QT prolongation. Torsades de pointes and ventricular fibrillation have been reported in a patient in the setting of overdose with oral paliperidone.

Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. Overdose experience reported with risperidone can be found in the *OVERDOSAGE* section of the risperidone package insert.

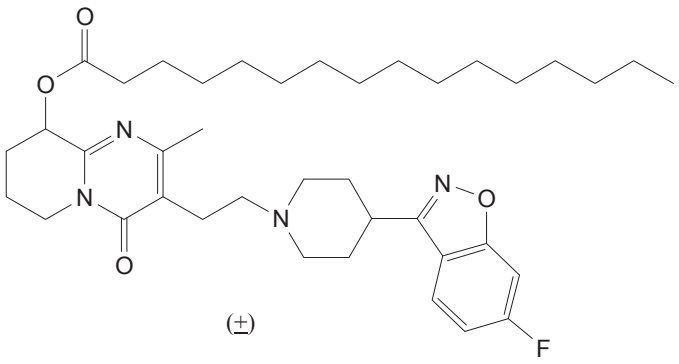
10.2 Management of Overdosage

Contact a Certified Poison Control Center for the most up to date information on the management of paliperidone and INVEGA TRINZA® overdosage (1-800-222-1222 or www.poison.org). Provide supportive care, including close medical supervision and monitoring. Treatment should consist of general measures employed in the management of overdosage with any drug. Consider the possibility of multiple drug overdosage. Ensure an adequate airway, oxygenation, and ventilation. Monitor cardiac rhythm and vital signs. Use supportive and symptomatic measures. There is no specific antidote to paliperidone.

Consider the prolonged-release characteristics of INVEGA TRINZA® and the long apparent half-life of paliperidone when assessing treatment needs and recovery.

11 DESCRIPTION

INVEGA TRINZA® contains paliperidone palmitate. The active ingredient, paliperidone, is an atypical antipsychotic belonging to the chemical class of benzisoxazole derivatives. INVEGA TRINZA® contains a racemic mixture of (+)- and (-)- paliperidone palmitate. The chemical name is (9*RS*)-3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimadin-9-yl hexadecanoate. Its molecular formula is $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ and its molecular weight is 664.89. The structural formula is:



(±)

Paliperidone palmitate is very slightly soluble in ethanol and methanol, practically insoluble in polyethylene glycol 400 and propylene glycol, and slightly soluble in ethyl acetate.

INVEGA TRINZA® is available as a white to off-white sterile aqueous extended-release suspension for intramuscular injection in dose strengths of 273 mg, 410 mg, 546 mg, and 819 mg paliperidone palmitate. The drug product hydrolyzes to the active moiety, paliperidone, resulting in dose strengths of 175 mg, 263 mg, 350 mg, and 525 mg of paliperidone, respectively. The inactive ingredients are polysorbate 20 (10 mg/mL), polyethylene glycol 4000 (75 mg/mL), citric acid monohydrate (7.5 mg/mL), sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, and water for injection.

INVEGA TRINZA® is provided in a prefilled syringe (cyclic-olefin-copolymer) prefilled with either 175 mg (0.875 mL), 263 mg (1.315 mL), 350 mg (1.75 mL), or 525 mg (2.625 mL) paliperidone (as 273 mg, 410 mg, 546 mg, or 819 mg paliperidone palmitate) suspension with a plunger stopper and tip cap (bromobutyl rubber), a backstop, and 2 types of commercially available needles: a thin walled 22G, 1 ½-inch safety needle and a thin walled 22G, 1-inch safety needle.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Paliperidone palmitate is hydrolyzed to paliperidone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. The mechanism of action of paliperidone is unclear. However, the drug's therapeutic effect in schizophrenia could be mediated through a combination of central dopamine Type 2 (D_2) and serotonin Type 2 ($5HT_{2A}$) receptor antagonism.

12.2 Pharmacodynamics

In vitro, paliperidone acts as an antagonist at the central dopamine Type 2 (D_2) and serotonin Type 2 ($5HT_{2A}$) receptors with binding affinities (Ki values) of 1.6-2.8 nM for D_2 and 0.8-1.2 nM for $5HT_{2A}$ receptors. Paliperidone is also active as an antagonist at the α_1 and α_2 adrenergic

receptors and H_1 histaminergic receptors, which may explain some of the other effects of the drug. Paliperidone has no affinity for cholinergic muscarinic or β_1- and β_2-adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)- paliperidone enantiomers is qualitatively and quantitatively similar *in vitro*.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption and Distribution

Due to its extremely low water solubility, the 3-month formulation of paliperidone palmitate dissolves slowly after intramuscular injection before being hydrolyzed to paliperidone and absorbed into the systemic circulation. The release of the drug starts as early as day 1 and lasts for as long as 18 months.

Following a single intramuscular dose of INVEGA TRINZA®, the plasma concentrations of paliperidone gradually rise to reach maximum plasma concentrations at a median T_{max} of 30-33 days. Following intramuscular injection of INVEGA TRINZA® at doses of 273-819 mg in the deltoid muscle, on average, an 11-12% higher C_{max} was observed compared with injection in the gluteal muscle. The release profile and dosing regimen of INVEGA TRINZA® results in sustained therapeutic concentrations over 3 months. The total and peak exposure of paliperidone following INVEGA TRINZA® administration was dose-proportional over a 273-819 mg dose range. The mean steady-state peak:trough ratio for a INVEGA TRINZA® dose was 1.6 following gluteal administration and 1.7 following deltoid administration. Following administration of INVEGA TRINZA®, the apparent volume of distribution of paliperidone is 1960 L.

The plasma protein binding of racemic paliperidone is 74%.

Following administration of INVEGA TRINZA®, the (+) and (-) enantiomers of paliperidone interconvert, reaching an AUC (+) to (-) ratio of approximately 1.7-1.8.

Metabolism and Elimination

In a study with oral immediate-release ^{14}C-paliperidone, one week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ^{14}C-paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolized in the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the feces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 10% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Population pharmacokinetics analyses indicated no discernible

difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of oral paliperidone between extensive metabolizers and poor metabolizers of CYP2D6 substrates.

The median apparent half-life of paliperidone following INVEGA TRINZA® administration over the dose range of 273-819 mg ranged from 84-95 days following deltoid injections and 118-139 days following gluteal injections. The concentration of paliperidone remaining in the circulation 18 months after dosing of 819 mg INVEGA TRINZA® is stopped is estimated to be 3% (following deltoid injection) or 7% (following gluteal injection) of the average steady-state levels.

Long-acting 3-month paliperidone palmitate injection versus other paliperidone formulations

INVEGA TRINZA® is designed to deliver paliperidone over a 3-month period, while 1-month paliperidone palmitate injection is administered on a monthly basis. INVEGA TRINZA®, when administered at doses that are 3.5-fold higher than the corresponding dose of 1-month paliperidone palmitate injection, results in paliperidone exposures similar to those obtained with corresponding monthly doses of 1-month paliperidone palmitate injection and corresponding once daily doses of paliperidone extended-release tablets. The exposure range for INVEGA TRINZA® is encompassed within the exposure range for the approved dose strengths of paliperidone extended-release tablets.

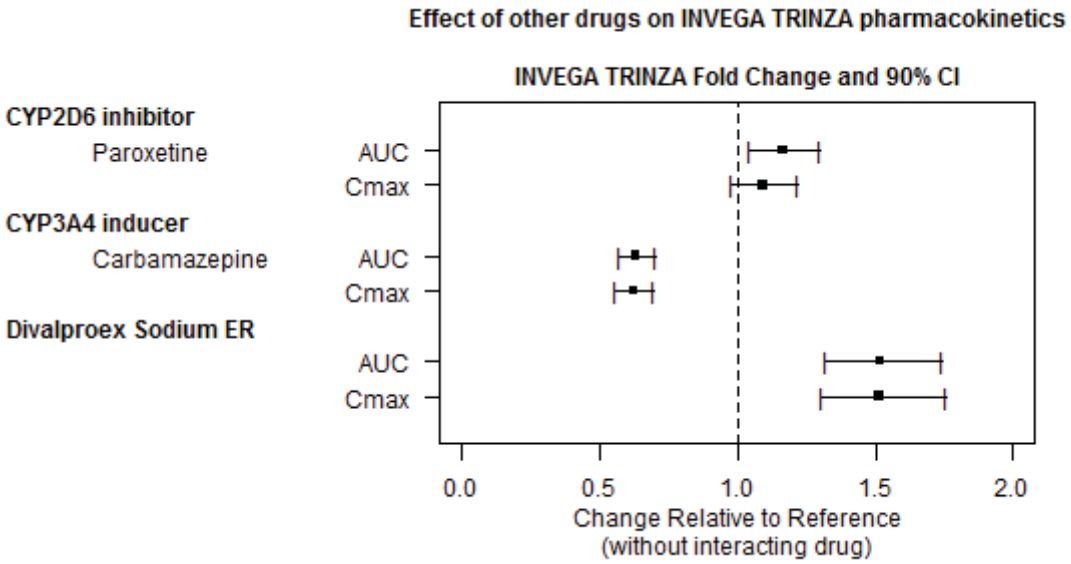
The between-subject variability for paliperidone pharmacokinetics following delivery from INVEGA TRINZA® was similar to the variability for paliperidone extended-release tablets. Because of the difference in median pharmacokinetic profiles among the three formulations, caution should be exercised when making a direct comparison of their pharmacokinetic properties.

Drug Interaction Studies

No specific drug interaction studies have been performed with INVEGA TRINZA®. The information below is obtained from studies with oral paliperidone.

Effects of other drugs on the exposures of INVEGA TRINZA® are summarized in Figure 1. After oral administration of 20 mg/day of paroxetine (a potent CYP2D6 inhibitor), an increase in mean C_{max} and AUC values at steady-state was observed (see Figure 1). Higher doses of paroxetine have not been studied. The clinical relevance is unknown. After oral administration, a decrease in mean C_{max} and AUC values at steady state is expected when patients are treated with carbamazepine, a strong inducer of both CYP3A4 and P-gp *[see Drug Interactions (7.1)]*. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone.

Figure 1: The effects of other drugs on INVEGA TRINZA® pharmacokinetics.



In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be involved in paliperidone metabolism, however, there is no evidence *in vivo* that inhibitors of these enzymes significantly affect the metabolism of paliperidone; they contribute to only a small fraction of total body clearance. *In vitro* studies demonstrated that paliperidone is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) *[see Drug Interactions (7.2)]*.

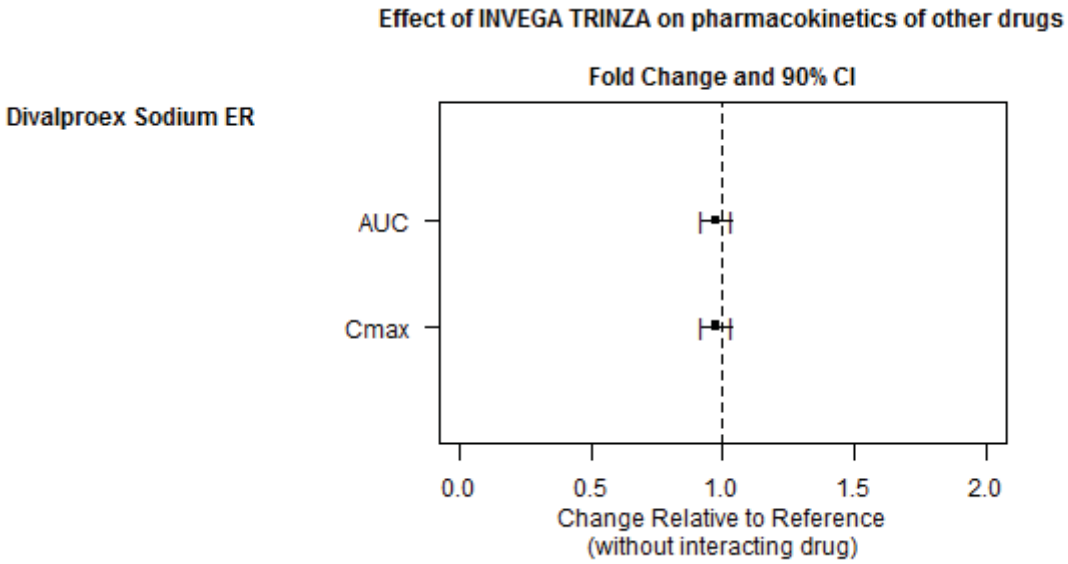
In vitro studies in human liver microsomes demonstrated that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of drugs metabolized by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. Therefore, paliperidone is not expected to inhibit clearance of drugs that are metabolized by these metabolic pathways in a clinically relevant manner. Paliperidone is also not expected to have enzyme inducing properties.

Paliperidone is a weak inhibitor of P-gp at high concentrations. No *in vivo* data are available, and the clinical relevance is unknown.

The effects of INVEGA TRINZA® on the exposures of other drugs are summarized in Figure 2.

After oral administration of paliperidone, the steady-state C_{max} and AUC of valproate were not affected in 13 patients stabilized on valproate. In a clinical study, subjects on stable doses of valproate had comparable valproate average plasma concentrations when oral paliperidone extended-release tablets 3-15 mg/day was added to their existing valproate treatment *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Figure 2: The effects of INVEGA TRINZA® on pharmacokinetics of other drugs.



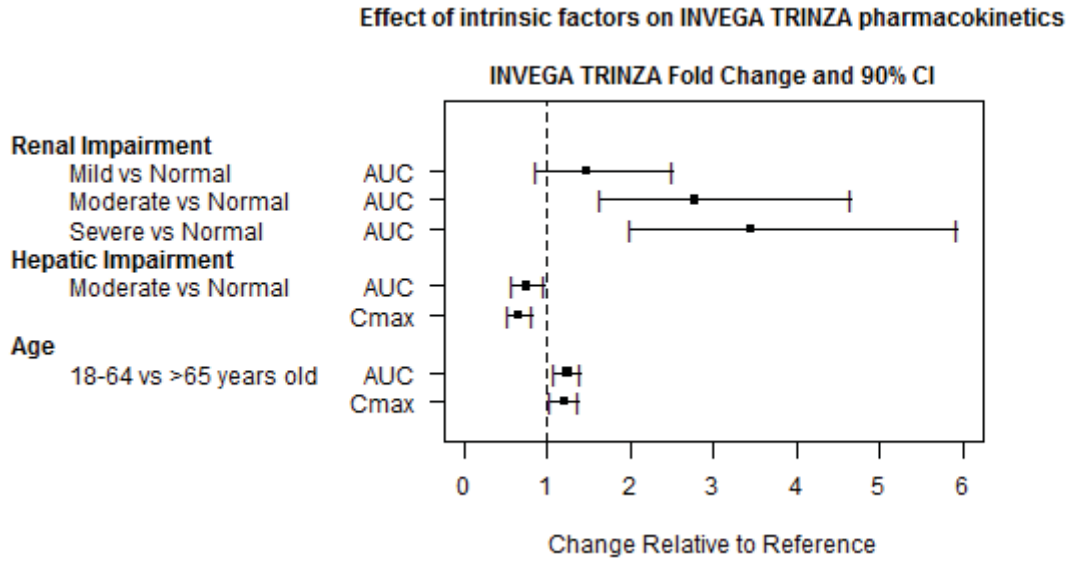
Studies in Specific Populations

No specific pharmacokinetic studies have been performed with INVEGA TRINZA® in specific populations. All the information is obtained from studies with oral paliperidone or is based on the population pharmacokinetic modelling of oral paliperidone and INVEGA TRINZA®. Exposures of paliperidone in specific populations (renal impairment, hepatic impairment and elderly) are summarized in Figure 3 *[see Dosage and Administration (2.5) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

After oral administration of paliperidone in patients with moderate hepatic impairment, the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects, although total paliperidone exposure decreased because of a decrease in protein binding. Paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

After oral administration of paliperidone in elderly subjects, the C_{max} and AUC increased 1.2-fold compared to young subjects. However, there may be age-related decreases in creatinine clearance *[see Dosage and Administration (2.5) and Use in Specific Populations (8.5)]*.

Figure 3: Effects of intrinsic factors on paliperidone pharmacokinetics.



Based on *in vitro* studies utilizing human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone. Slower absorption was observed in females in a population pharmacokinetic analysis. At apparent steady-state with INVEGA TRINZA®, the trough concentrations were similar between males and females.

Lower C_{max} was observed in overweight and obese subjects. At apparent steady-state with INVEGA TRINZA®, the trough concentrations were similar among normal, overweight, and obese subjects.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

No carcinogenicity studies were conducted with the 3-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension.

The carcinogenic potential of intramuscularly injected 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension was assessed in rats. There was an increase in mammary gland adenocarcinomas in female rats at 16, 47, and 94 mg/kg/month, which is 0.2, 0.6, and 1 times, respectively, the MRHD of 819 mg of INVEGA TRINZA® based on mg/m^2 body surface area. A no-effect dose was not established. Male rats showed an increase in mammary gland adenomas, fibroadenomas, and carcinomas at 0.6 and 1 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. A carcinogenicity study in mice has not been conducted with paliperidone palmitate.

Carcinogenicity studies with risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats, mice, and humans, were conducted in Swiss albino mice and Wistar rats. Risperidone was administered in the diet at daily doses of 0.63, 2.5, and 10 mg/kg for 18 months to mice and for 25 months to rats. A maximum tolerated dose was not achieved in male mice. There were statistically significant increases in pituitary gland adenomas, endocrine pancreas adenomas, and mammary gland adenocarcinomas. The no-effect dose for these tumors was less than or equal to the maximum recommended human dose of risperidone based on mg/m^2 body surface area (see risperidone package insert). An increase in mammary, pituitary, and endocrine pancreas neoplasms has been found in rodents after chronic administration of other antipsychotic drugs and is considered to be mediated by prolonged dopamine D2 antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumor findings in rodents to human risk is unclear *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Mutagenesis

No mutagenesis studies were conducted with the 3-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension.

Paliperidone palmitate showed no genotoxicity in the *in vitro* Ames bacterial reverse mutation test or the mouse lymphoma assay. Paliperidone was not genotoxic in the *in vitro* Ames bacterial reverse mutation test, the mouse lymphoma assay or the *in vivo* rat bone marrow micronucleus test.

Impairment of Fertility

No fertility studies were conducted with the 3-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension.

In an oral paliperidone study of fertility, the percentage of treated female rats that became pregnant was not affected at oral doses of paliperidone of up to 2.5 mg/kg/day which is 2 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. However, pre- and post-implantation loss was increased, and the number of live embryos was slightly decreased, at 2.5 mg/kg, a dose that also caused slight maternal toxicity. These parameters were not affected at a dose of 0.63 mg/kg, which is half of the MRHD based on mg/m^2 body surface area.

The fertility of male rats was not affected at oral doses of paliperidone of up to 2 times the MRHD of 12 mg/day based on mg/m^2 body surface area, although sperm count and sperm viability studies were not conducted with paliperidone. In a subchronic study in Beagle dogs with risperidone, which is extensively converted to paliperidone in dogs and humans, all doses tested (0.31 mg/kg - 5.0 mg/kg) resulted in decreases in serum testosterone and in sperm motility and concentration (0.6 to 10 times the MRHD of 16 mg/day for risperidone, based on mg/m^2

body surface area). Serum testosterone and sperm parameters partially recovered, but remained decreased after the last observation (two months after treatment was discontinued).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Injection site toxicity was assessed in minipigs injected intramuscularly with the 3-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension at doses up to 819 mg, which is equal to the MRHD. Injection site inflammatory reactions were greater and more advanced than reactions to the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension. Reversibility of these findings was not examined.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of INVEGA TRINZA® for the treatment of schizophrenia in patients who have been adequately treated for at least 4 months with INVEGA SUSTENNA® (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension) was evaluated in a long-term double-blind, placebo-controlled randomized-withdrawal trial designed to evaluate time to relapse involving adult subjects who met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia.

Patients could enter the study with acute symptoms (if previously treated with oral antipsychotics) or be clinically stable (if treated with long-acting injectable antipsychotics [LAI]). All patients who previously received oral antipsychotics received the paliperidone palmitate 1-month initiation regimen (deltoid injections of 234 mg and 156 mg one week apart), while those patients switching from LAI medication were treated with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension in place of the next scheduled injection. Specifically:

- For patients entering the study who were already being treated with the 1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension, their dosing remained unchanged. Patients who were currently receiving the 39 mg dose of 1-month paliperidone palmitate were not eligible to enroll in the study.

- Patients entering the study who were being treated with 25 mg, 37.5 mg, or 50 mg of RISPERDAL CONSTA® (risperidone long-acting injection) were switched to 78 mg, 117 mg, or 156 mg, respectively, of the 1-month paliperidone palmitate administered in the deltoid muscle.

- Patients entering the study who were being treated with any other LAI product were switched to 234 mg of the 1-month paliperidone palmitate administered in the deltoid muscle.

This study consisted of the following three treatment periods:

- A 17-week flexible-dose open-label period with the 1-month paliperidone palmitate (first part of a 29-week open-label stabilization phase). A total of 506 patients entered this phase of the study. Dosing of the 1-month paliperidone palmitate was individualized based on symptom response, tolerability, and previous medication history. Specifically, the dose could be adjusted at the week 5 and 9 injections and the injection site could be deltoid or gluteal. The week 13 dose had to be the same as the week 9 dose. Patients had to be clinically stable at the end of this period before receiving INVEGA TRINZA® at the week 17 visit. Clinical stability was defined as achieving a PANSS total score <70 at week 17. The PANSS is a 30-item scale that measures positive symptoms of schizophrenia (7 items), negative symptoms of schizophrenia (7 items), and general psychopathology (16 items), each rated on a scale of 1 (absent) to 7 (extreme); total PANSS scores range from 30 to 210.

- A 12-week open-label treatment period with INVEGA TRINZA® (second part of a 29-week open-label stabilization phase). A total of 379 patients received a single-dose of INVEGA TRINZA® which was a 3.5 multiple of the last dose of the 1-month paliperidone palmitate. Patients had to remain clinically stable before entry into the next period (double-blind). Clinical stability was defined as achieving a PANSS total score <70 and scores of ≤ 4 for seven specific PANSS items.

- A variable length double-blind treatment period. In this period, 305 stabilized patients were randomized 1:1 to continue treatment with INVEGA TRINZA® or placebo until relapse, early withdrawal, or the end of study. Patients were randomized to the same dose of INVEGA TRINZA® they received during the open-label phase (i.e., 273 mg, 410 mg, 546 mg, or 819 mg) or to placebo administered every 12 weeks. The numbers (%) of patients entering double-blind on each of the dose levels were 6 (4%) for 273 mg, 15 (9%) for 410 mg, 78 (49%) for 546 mg, and 61 (38%) for 819 mg.

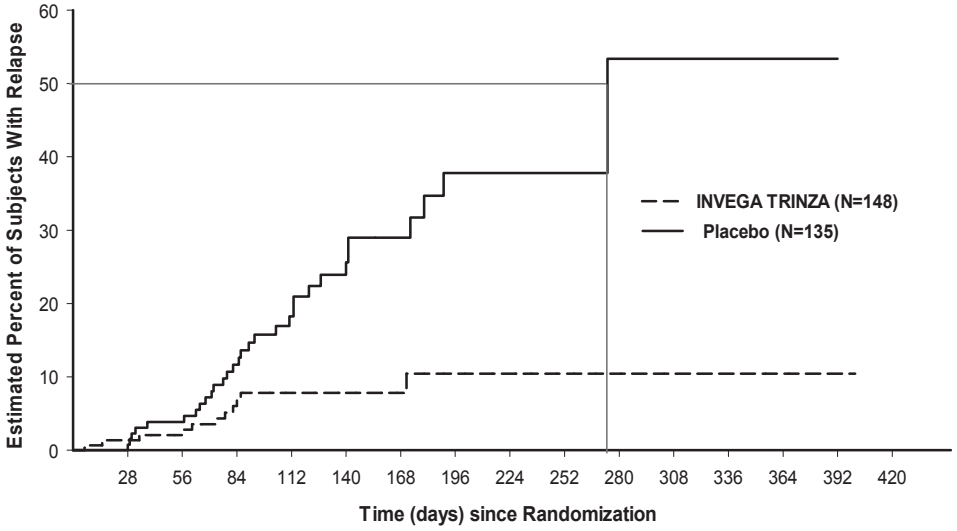
The primary efficacy variable was time to first relapse. Relapse was pre-defined as emergence of one or more of the following: psychiatric hospitalization, ≥ 25% increase (if the baseline score was > 40) or a 10-point increase (if the baseline score was ≤ 40) in total PANSS score on two consecutive assessments, deliberate self-injury, violent behavior, suicidal/homicidal ideation, or a score of ≥ 5 (if the maximum baseline score was ≤ 3) or ≥ 6 (if the maximum baseline score was 4) on two consecutive assessments of the specific PANSS items.

A pre-planned interim analysis showed a statistically significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA TRINZA® compared to placebo, and the study was stopped early because efficacy was demonstrated. The most common reason for relapse observed across both treatment groups was increase in the PANSS total score value, followed by psychiatric hospitalization.

Twenty-three percent (23%) of patients in the placebo group and 7.4% of patients in the INVEGA TRINZA® group experienced a relapse event. The time to relapse was statistically significantly longer in patients randomized to the INVEGA TRINZA® group than compared to placebo-treated patients. A Kaplan-Meier plot of time to relapse by treatment group is shown in Figure 4.

An examination of population subgroups did not reveal any clinically significant differences in responsiveness on the basis of gender, age, or race.

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Cumulative Proportion of Patients with Relapse[a] Over Time – Interim Analysis.



[a] The median time to relapse in the placebo group was 274 days. The median time to relapse in the INVEGA TRINZA® group could not be estimated due to low percentage (7.4%) of subjects with relapse.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INVEGA TRINZA® is available as a white to off-white sterile aqueous extended-release suspension for intramuscular injection in dose strengths of 273 mg, 410 mg, 546 mg, and 819 mg paliperidone palmitate. The kit contains a prefilled syringe and 2 safety needles (a thin walled 22G, 1-inch safety needle and a thin walled 22G, 1½-inch safety needle).

273 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-606-01)

410 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-607-01)

546 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-608-01)

819 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-609-01)

Storage and Handling

Store at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) are permitted. Do not mix with any other product or diluent.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Counsel patients about a potentially fatal side effect referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) that has been reported in association with administration of antipsychotic drugs. Patients should contact their health care provider or report to the emergency room if they experience the following signs and symptoms of NMS, including hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Tardive Dyskinesia

Counsel patients on the signs and symptoms of tardive dyskinesia and to contact their health care provider if these abnormal movements occur *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Metabolic Changes

Educate patients about the risk of metabolic changes, how to recognize symptoms of hyperglycemia (high blood sugar) and diabetes mellitus (e.g., polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness), and the need for specific monitoring, including blood glucose, lipids, and weight *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Orthostatic Hypotension

Educate patients about the risk of orthostatic hypotension, particularly at the time of initiating treatment, re-initiating treatment, or increasing the dose *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Leukopenia/Neutropenia

Advise patients with a pre-existing low WBC or a history of drug induced leukopenia/neutropenia they should have their CBC monitored while taking INVEGA TRINZA® *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Hyperprolactinemia

Counsel patients on signs and symptoms of hyperprolactinemia that may be associated with chronic use of INVEGA TRINZA®. Advise them to seek medical attention if they experience any of the following: amenorrhea or galactorrhea in females, erectile dysfunction or gynecomastia in males. *[See Warnings and Precautions (5.10)]*

Interference with Cognitive and Motor Performance

As INVEGA TRINZA® has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, caution patients about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that INVEGA TRINZA® therapy does not affect them adversely *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Priapism

Advise patients of the possibility of painful or prolonged penile erections (priapism). Instruct the patient to seek immediate medical attention in the event of priapism *[Warnings and Precautions (5.14)]*.

Heat Exposure and Dehydration

Counsel patients on the importance of avoiding overheating and dehydration *[see Warnings and Precautions (5.15)]*.

Concomitant Medication

Advise patients to inform their health care providers if they are taking, or plan to take any prescription or over-the-counter drugs, as there is a potential for interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy

Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with INVEGA TRINZA®. Advise patients that INVEGA TRINZA® may cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in a neonate. Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to INVEGA TRINZA® during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise breastfeeding women using INVEGA TRINZA® to monitor infants for somnolence, failure to thrive, jitteriness, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements) and to seek medical care if they notice these signs *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise females of reproductive potential that INVEGA TRINZA® may impair fertility due to an increase in serum prolactin levels. The effects on fertility are reversible *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

INVEGA TRINZA® (paliperidone palmitate) Extended-Release Injectable Suspension

INVEGA SUSTENNA®, RISPERDAL®, and RISPERDAL CONSTA® are trademarks of Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Product of Ireland

Manufactured by:
Janssen Pharmaceutica N.V.
Beerse, Belgium

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

PATIENT INFORMATION
INVEGA TRINZA® (in-VAY-guh TRIN-zuh)
(paliperidone palmitate)
Extended-Release Injectable Suspension

What is the most important information I should know about INVEGA TRINZA®?

INVEGA TRINZA® can cause serious side effects, including:

- **Increased risk of death in elderly people who are confused, have memory loss and have lost touch with reality (dementia-related psychosis).** INVEGA TRINZA® is not for treating dementia-related psychosis.

What is INVEGA TRINZA®?

INVEGA TRINZA® is a prescription medicine given by injection by a health care professional and used to treat schizophrenia.

INVEGA TRINZA® is used in people who have been treated with INVEGA SUSTENNA® 1 time a month injections for at least 4 months.

It is not known if INVEGA TRINZA® is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not receive INVEGA TRINZA®?

Do not receive INVEGA TRINZA® if you:

- are allergic to paliperidone palmitate, risperidone, or any of the ingredients in INVEGA TRINZA®. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in INVEGA TRINZA®.

What should I tell my healthcare provider before receiving INVEGA TRINZA®?

Before you receive INVEGA TRINZA®, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have had Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)
- have or have had heart problems, including a heart attack, heart failure, abnormal heart rhythm, or long QT syndrome
- have or have had low levels of potassium or magnesium in your blood
- have or have had uncontrolled movements of your tongue, face, mouth, or jaw (tardive dyskinesia)
- have or have had kidney or liver problems
- have diabetes or have a family history of diabetes
- have had a low white blood cell count
- have had problems with dizziness or fainting or are being treated for high blood pressure
- have or have had seizures or epilepsy
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if INVEGA TRINZA® will harm your unborn baby.
    - If you become pregnant while taking INVEGA TRINZA®, talk to your healthcare provider about registering with the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. You can register by calling 1-866-961-2388 or visit http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/.
    - Infants born to women who are treated with INVEGA TRINZA® may experience symptoms such

as tremors, irritability, excessive sleepiness, eye twitching, muscle spasms, decreased appetite, difficulty breathing, or abnormal movement of arms and legs. Let your healthcare provider know if these symptoms occur.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. INVEGA TRINZA® can pass into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you receive INVEGA TRINZA®.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How will I receive INVEGA TRINZA®?

- Follow your INVEGA TRINZA® treatment schedule exactly as your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider will tell you how much INVEGA TRINZA® you will receive and when you will receive it.
- INVEGA TRINZA® is given as an injection by your healthcare provider into the muscle (intramuscularly) of your arm or your buttocks, 1 time every 3 months.

What should I avoid while receiving INVEGA TRINZA®?

- INVEGA TRINZA® may affect your ability to make decisions, think clearly, or react quickly. **Do not** drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how INVEGA TRINZA® affects you.
- Avoid getting overheated or dehydrated.

What are the possible side effects of INVEGA TRINZA®?

INVEGA TRINZA® may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about INVEGA TRINZA®?"**
- **stroke in elderly people (cerebrovascular problems) that can lead to death**
- **Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS).** NMS is a rare but very serious problem that can happen in people who receive INVEGA TRINZA®. NMS can cause death and must be treated in a hospital. Call your healthcare provider right away if you become severely ill and have any of these symptoms:
  - high fever
  - severe muscle stiffness
  - confusion
  - loss of consciousness
  - changes in your breathing, heartbeat and blood pressure
- **problems with your heartbeat.** These heart problems can cause death. Call your healthcare provider right away if you have any of these symptoms:
  - passing out or feeling like you will pass out
  - dizziness
  - feeling as if your heart is pounding or missing beats
- **uncontrolled movements of your tongue, face, mouth, or jaw (tardive dyskinesia)**
- **metabolic changes.** Metabolic changes may include high blood sugar (hyperglycemia), diabetes mellitus and changes in the fat levels in your blood (dyslipidemia), and weight gain.

- **low blood pressure and fainting**
- **changes in your blood cell counts**
- **high level of prolactin in your blood (hyperprolactinemia).** INVEGA TRINZA® may cause a rise in the blood levels of a hormone called prolactin (hyperprolactinemia) that may cause side effects including missed menstrual periods, leakage of milk from the breasts, development of breasts in men, or problems with erection.
- **problems thinking clearly and moving your body**
- **seizures**
- **difficulty swallowing that can cause food or liquid to get into your lungs**
- **prolonged or painful erection lasting more than 4 hours.** Call your healthcare provider or go to your nearest emergency room right away if you have an erection that lasts more than 4 hours.
- **problems with control of your body temperature especially when you exercise a lot or spend time doing things that make you warm. It is important for you to drink water to avoid dehydration.**

The most common side effects of INVEGA TRINZA® include: injection site reactions, weight gain, headache, upper respiratory tract infections, feeling restlessness or difficulty sitting still, slow movements, tremors, stiffness and shuffling walk.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or does not go away.

These are not all the possible side effects of INVEGA TRINZA®. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of INVEGA TRINZA®.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use INVEGA TRINZA® for a condition for which it was not prescribed. Do not give INVEGA TRINZA® to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about INVEGA TRINZA® that is written for health professionals.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about INVEGA TRINZA®. If you would like more information, talk with your healthcare provider.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information that is written for healthcare professionals. For more information, go to www.invegatrinzahcp.com or call 1-800-526-7736.

What are the ingredients in INVEGA TRINZA®?

Active ingredient: paliperidone palmitate

Inactive ingredients: polysorbate 20, polyethylene glycol 4000, citric acid monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, and water for injection

Revised: 07/2018

Manufactured by: Janssen Pharmaceutica N.V. Beerse, Belgium
Manufactured for: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560
© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TREVICTA 175 mg prolonged release suspension for injection
TREVICTA 263 mg prolonged release suspension for injection
TREVICTA 350 mg prolonged release suspension for injection
TREVICTA 525 mg prolonged release suspension for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

175 mg prolonged release suspension for injection

Each pre-filled syringe contains 273 mg paliperidone palmitate equivalent to 175 mg paliperidone.

263 mg prolonged release suspension for injection

Each pre-filled syringe contains 410 mg paliperidone palmitate equivalent to 263 mg paliperidone.

350 mg prolonged release suspension for injection

Each pre-filled syringe contains 546 mg paliperidone palmitate equivalent to 350 mg paliperidone.

525 mg prolonged release suspension for injection

Each pre-filled syringe contains 819 mg paliperidone palmitate equivalent to 525 mg paliperidone.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged release suspension for injection.
The suspension is white to off-white. The suspension is pH neutral (approximately 7.0).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

TREVICTA, a 3-monthly injection, is indicated for the maintenance treatment of schizophrenia in adult patients who are clinically stable on 1-monthly paliperidone palmitate injectable product (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Patients who are adequately treated with 1-monthly paliperidone palmitate injectable (preferably for four months or more) and do not require dose adjustment may be switched to 3-monthly paliperidone palmitate injection.

TREVICTA should be initiated in place of the next scheduled dose of 1-monthly paliperidone palmitate injectable (± 7 days). The TREVICTA dose should be based on the previous 1-monthly paliperidone palmitate injectable dose using a 3.5-fold higher dose shown in the following table:

TREVICTA doses for patients adequately treated with 1-monthly paliperidone palmitate injectable

If the last dose of 1-monthly paliperidone palmitate injectable is	Initiate TREVICTA at the following dose
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

There is no equivalent dose of TREVICTA for the 25 mg dose of 1-monthly paliperidone palmitate injectable which was not studied.

Following the initial TREVICTA dose, TREVICTA should be administered by intramuscular injection once every 3 months (± 2 weeks, see also *Missed dose* section).

If needed, dose adjustment of TREVICTA can be made every 3 months in increments within the range of 175 mg to 525 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy. Due to the long-acting nature of TREVICTA, the patient's response to an adjusted dose may not be apparent for several months (see section 5.2). If the patient remains symptomatic, they should be managed according to clinical practice.

Switching from other antipsychotic medicinal products
Patients should not be switched directly from other antipsychotics as 3-monthly paliperidone palmitate injectable should only be initiated after the patient is stabilised on the 1-monthly paliperidone palmitate injectable.

Switching from TREVICTA to other antipsychotic medicinal products
If TREVICTA is discontinued, its prolonged release characteristics must be considered.

Switching from TREVICTA to 1-monthly paliperidone palmitate injectable
For switching from TREVICTA to 1-monthly paliperidone palmitate injectable, 1-monthly paliperidone palmitate injectable should be administered at the time the next TREVICTA dose was to be administered using a 3.5-fold lower dose shown in the following table. The initiation dosing as described in the prescribing information for 1-monthly paliperidone palmitate injectable is not required. The 1-monthly paliperidone palmitate injectable should then continue to be dosed at monthly intervals as described within its prescribing information.

Doses of 1-monthly paliperidone palmitate injectable for patients switching from TREVICTA

If the last dose of TREVICTA is	Initiate 1-monthly paliperidone palmitate injectable 3 months later at the following dose
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Switching from TREVICTA to oral daily paliperidone prolonged release tablets
For switching from TREVICTA to paliperidone prolonged release tablets, the daily dosing of paliperidone prolonged release tablets should be started 3 months after the last TREVICTA dose and treatment continued with paliperidone prolonged release tablets as described in the table below. The following table provides recommended dose conversion regimens to allow patients previously stabilised on different doses of TREVICTA to attain similar paliperidone exposure with paliperidone prolonged release tablets.

Doses of paliperidone prolonged release tablets for patients switching from TREVICTA*

Last TREVICTA dose (Week 0)	Week number after last TREVICTA dose		
	Week 12 to Week 18, inclusive	Week 19 to Week 24, inclusive	From Week 25 onwards
	Daily dose of paliperidone prolonged release tablets		
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

* All doses of once daily paliperidone prolonged release tablets should be individualised to the specific patient, taking into consideration variables such as reasons for switching, response to previous paliperidone treatment, severity of psychotic symptoms, and/or propensity for side effects.

Missed dose

Dosing window
TREVICTA should be injected once every 3 months. To avoid a missed dose of TREVICTA patients may be given the injection up to 2 weeks before or after the 3-month time point.

Missed doses

If scheduled dose is missed and the time since last injection is	Action
> 3½ months up to 4 months	The injection should be administered as soon as possible and then resume the 3-monthly injection schedule.
4 months to 9 months	Use the recommended re-initiation regimen shown in the table below.
> 9 months	Re-initiate treatment with 1-monthly paliperidone palmitate injectable as described in the prescribing information for that product. TREVICTA can then be resumed after the patient has been adequately treated with 1-monthly paliperidone palmitate injectable preferably for four months or more.

Recommended re-initiation regimen after missing 4 months to 9 months of TREVICTA

If the last dose of TREVICTA was	Administer 1-monthly paliperidone palmitate injectable, two doses one week apart (into deltoid muscle)		Then administer TREVICTA (into deltoid[a] or gluteal muscle)
	Day 1	Day 8	1 month after day 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] See also *Information intended for medical or healthcare professionals* for deltoid injection needle selection based on body weight.

Special populations

Elderly
Efficacy and safety in elderly > 65 years have not been established.

In general, recommended dosing of TREVICTA for elderly patients with normal renal function is the same as for younger adult patients with normal renal function. As elderly patients may have reduced renal function, see *Renal impairment* below for dosing recommendations in patients with renal impairment.

Renal impairment
TREVICTA has not been studied in patients with renal impairment (see section 5.2). For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 mL/min), dose should be adjusted and the patient stabilised using 1-monthly paliperidone palmitate injectable, and then transitioned to TREVICTA.

TREVICTA is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min).

Hepatic impairment
TREVICTA has not been studied in patients with hepatic impairment. Based on experience with oral paliperidone, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. As paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment, caution is recommended in such patients (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of TREVICTA in children and adolescents < 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

TREVICTA is intended for intramuscular use only. It must not be administered by any other route. Each injection must be administered only by a health care professional giving the full dose in a single injection. It should be injected slowly, deep into the deltoid or gluteal muscle. A switch from gluteal to deltoid (and *vice versa*) should be considered for future injection in the event of injection site discomfort (see section 4.8).

TREVICTA must be administered using only the thin wall needles that are provided in the TREVICTA pack. Needles from the 1-monthly paliperidone palmitate injectable pack or other commercially available needles must not be used when administering TREVICTA (see *Information intended for medical or health care professionals*).

The contents of the pre-filled syringe should be inspected visually for foreign matter and discolouration prior to administration. **It is important to shake the syringe vigorously with the tip up and a loose wrist for at least 15 seconds to ensure a homogeneous suspension. TREVICTA should be administered within 5 minutes after shaking.** If more than 5 minutes pass before injection, shake vigorously again for at least 15 seconds to re-suspend the medicinal product. (See *Information intended for medical or health care professionals*).

Deltoid muscle administration
The specified needle for administration of TREVICTA into the deltoid muscle is determined by the patient's weight.
- For those ≥ 90 kg, the thin wall 1½ inch, 22 gauge (0.72 mm x 38.1 mm) needle should be used.
- For those < 90 kg, the thin wall 1 inch, 22 gauge (0.72 mm x 25.4 mm) needle should be used.

It should be administered into the centre of the deltoid muscle. Deltoid injections should be alternated between the two deltoid muscles.

Gluteal muscle administration
The needle to be used for administration of TREVICTA into the gluteal muscle is the thin wall 1½ inch, 22 gauge (0.72 mm x 38.1 mm) needle regardless of body weight. It should be administered into the upper-outer quadrant of the gluteal muscle. Gluteal injections should be alternated between the two gluteal muscles.

Incomplete administration
To avoid incomplete administration of TREVICTA, the pre-filled syringe must be shaken vigorously for at least 15 seconds within 5 minutes prior to administration to ensure a homogeneous suspension (see *Information intended for medical or health care professionals*).

However, in the event of an incompletely injected dose, the dose remaining in the syringe should not be re-injected and another dose should not be given since it is difficult to estimate the proportion of the dose actually administered. The patient should be closely monitored and managed as clinically appropriate until the next scheduled 3-monthly injection of TREVICTA.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to risperidone or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Use in patients who are in an acutely agitated or severely psychotic state

TREVICTA should not be used to manage acutely agitated or severely psychotic states when immediate symptom control is warranted.

QT interval

Caution should be exercised when paliperidone is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, and in concomitant use with other medicinal products thought to prolong the QT interval.

Neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with paliperidone. Additional clinical signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs or symptoms indicative of NMS, paliperidone should be discontinued. Consideration should be given to the long-acting nature of TREVICTA.

Tardive dyskinesia/extrapyramidal symptoms

Medicinal products with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical, involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including paliperidone, should be considered. Consideration should be given to the long-acting nature of TREVICTA.

Caution is warranted in patients receiving both, psychostimulants (e.g., methylphenidate) and paliperidone concomitantly, as extrapyramidal symptoms could emerge when adjusting one or both medicinal products. Gradual withdrawal of stimulant treatment is recommended (see section 4.5).

Leucopenia, neutropenia, and agranulocytosis

Events of leucopenia, neutropenia, and agranulocytosis have been reported with paliperidone. Patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leucopenia/neutropenia should be monitored during the first few months of therapy and discontinuation of TREVICTA should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors. Patients with clinically significant neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count

< 1 x 10^9/L) should discontinue TREVICTA and have their WBC followed until recovery. Consideration should be given to the long-acting nature of TREVICTA.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions can occur even in patients who have previously tolerated oral risperidone or oral paliperidone (see section 4.8).

Hyperglycaemia and diabetes mellitus

Hyperglycaemia, diabetes mellitus, and exacerbation of pre-existing diabetes, including diabetic coma and ketoacidosis, have been reported with paliperidone. Appropriate clinical monitoring is advisable in accordance with utilised antipsychotic guidelines. Patients treated with TREVICTA should be monitored for symptoms of hyperglycaemia (such as polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness) and patients with diabetes mellitus should be monitored regularly for worsening of glucose control.

Weight gain

Significant weight gain has been reported with TREVICTA use. Weight should be monitored regularly.

Use in patients with prolactin-dependent tumours

Tissue culture studies suggest that cell growth in human breast tumours may be stimulated by prolactin. Although no clear association with the administration of antipsychotics has so far been demonstrated in clinical and epidemiological studies, caution is recommended in patients with relevant medical history. Paliperidone should be used with caution in patients with a pre-existing tumour that may be prolactin-dependent.

Orthostatic hypotension

Paliperidone may induce orthostatic hypotension in some patients based on its alpha-adrenergic blocking activity. In the clinical trials of TREVICTA, 0.3% of subjects reported orthostatic hypotension related adverse reaction. TREVICTA should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction or ischaemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration and hypovolemia).

Seizures

TREVICTA should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Renal impairment

The plasma concentrations of paliperidone are increased in patients with renal impairment. For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min), dose should be adjusted and the patient stabilised using 1-monthly paliperidone palmitate injectable, then transitioned to TREVICTA. TREVICTA is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min). (See sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment

No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Caution is recommended if paliperidone is used in such patients.

Elderly patients with dementia

TREVICTA has not been studied in elderly patients with dementia. TREVICTA is not recommended to treat elderly patients with dementia due to increased risk of overall mortality and cerebrovascular adverse reactions.

The experience from risperidone cited below is considered valid also for paliperidone.

Overall mortality
In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo. Among those treated with risperidone, the mortality was 4% compared with 3.1% for placebo.

Cerebrovascular adverse reactions
An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions has been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing TREVICTA to patients with Parkinson's disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB) since both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotics. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Priapism

Antipsychotic medicinal products (including paliperidone) with alpha-adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. Patients should be informed to seek urgent medical care in case that priapism has not been resolved within 4 hours.

Body temperature regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic medicinal products. Appropriate care is advised when prescribing TREVICTA to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medicinal products with anticholinergic activity or being subject to dehydration.

Venous thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic medicinal products. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with TREVICTA and preventative measures undertaken.

Antiemetic effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdosage with certain medicinal products or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome and brain tumour.

Administration

Care must be taken to avoid inadvertent injection of TREVICTA into a blood vessel.

Intraoperative floppy iris syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) has been observed during cataract surgery in patients treated with medicinal products with alpha 1a-adrenergic antagonist effect, such as TREVICTA (see section 4.8).

IFIS may increase the risk of eye complications during and after the operation. Current or past use of medicinal products with alpha 1a-adrenergic antagonist effect should be made known to the ophthalmic surgeon in advance of surgery. The potential benefit of stopping alpha 1 blocking therapy prior to cataract surgery has not been established and must be weighed against the risk of stopping the antipsychotic therapy.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e., essentially sodium-free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Caution is advised when prescribing TREVICTA with medicinal products known to prolong the QT interval, e.g., class IA antiarrhythmics (e.g., quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some antibiotics (e.g., fluoroquinolones), some other antipsychotics and some antimalarials (e.g., mefloquine). This list is indicative and not exhaustive.

Potential for TREVICTA to affect other medicines

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with medicinal products that are metabolised by cytochrome P450 isozymes.

Given the primary central nervous system (CNS) effects of paliperidone (see section 4.8), TREVICTA should be used with caution in combination with other centrally acting medicinal products, e.g., anxiolytics, most antipsychotics, hypnotics, opiates, etc. or alcohol.

Paliperidone may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension (see section 4.4), an additive effect may be observed when TREVICTA is administered with other medicinal products that have this potential, e.g., other antipsychotics, tricyclics.

Caution is advised if paliperidone is combined with other medicinal products known to lower the seizure threshold (i.e., phenothiazines or butyrophenones, tricyclics or SSRIs, tramadol, mefloquine, etc.).

Co-administration of oral paliperidone prolonged release tablets at steady-state (12 mg once daily) with divalproex sodium prolonged release tablets (500 mg to 2,000 mg once daily) did not affect the steady-state pharmacokinetics of valproate.

No interaction study between TREVICTA and lithium has been performed, however, a pharmacokinetic interaction is not likely to occur.

Potential for other medicines to affect TREVICTA

In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, but there are no indications *in vitro* nor *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Concomitant administration of oral paliperidone with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, showed no clinically significant effect on the pharmacokinetics of paliperidone.

Co-administration of oral paliperidone prolonged release once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state C_{max} and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone likely as a result of induction of renal P-gp by carbamazepine. A minor decrease in the amount of active substance excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine co-administration. Larger decreases in plasma concentrations of paliperidone could occur with higher doses of carbamazepine. On initiation of carbamazepine, the dose of TREVICTA should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of TREVICTA should be re-evaluated and decreased if necessary. Consideration should be given to the long-acting nature of TREVICTA.

Co-administration of a single dose of an oral paliperidone prolonged release tablet 12 mg with divalproex sodium prolonged release tablets (two 500 mg tablets once daily) resulted in an increase of approximately 50% in the C_{max} and AUC of paliperidone, likely as a result of increased oral absorption. Since no effect on the systemic clearance was observed, a clinically significant interaction would not be expected between divalproex sodium prolonged release tablets and TREVICTA intramuscular injection. This interaction has not been studied with TREVICTA.

Concomitant use of TREVICTA with risperidone or oral paliperidone

Since paliperidone is the major active metabolite of risperidone, caution should be exercised when TREVICTA is co-administered with risperidone or with oral paliperidone for extended periods of time. Safety data involving concomitant use of TREVICTA with other antipsychotics is limited.

Concomitant use of TREVICTA with psychostimulants

The combined use of psychostimulants (e.g. methylphenidate) with paliperidone can lead to extrapyramidal symptoms upon change of either or both treatments (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of paliperidone during pregnancy. Intramuscularly injected paliperidone palmitate and orally administered paliperidone were not teratogenic in animal studies, but other types of reproductive toxicity were seen (see section 5.3). Neonates exposed to paliperidone during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully. TREVICTA should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Since paliperidone has been detected in plasma up to 18 months after a single dose of TREVICTA, consideration should be given to the long-acting nature of TREVICTA as maternal exposure to TREVICTA before and during pregnancy may lead to adverse reactions in the newborn child.

Breast-feeding

Paliperidone is excreted in the breast milk to such an extent that effects on the breast-fed infant are likely if therapeutic doses are administered to breast-feeding women. Since paliperidone has been detected in plasma up to 18 months after a single dose administration of TREVICTA, consideration should be given to the long-acting nature of TREVICTA as breastfed infants may be at risk even from TREVICTA administration long before breast-feeding. TREVICTA should not be used while breast-feeding.

Fertility

There were no relevant effects observed in the non-clinical studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Paliperidone can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects, such as sedation, somnolence, syncope, vision blurred (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to TREVICTA is known.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently observed adverse drug reactions reported in ≥ 5% of patients in two double-blind controlled clinical trials of TREVICTA were weight increased, upper respiratory tract infection, anxiety, headache, insomnia, and injection site reaction.

Tabulated list of adverse reactions

The following are all ADRs that were reported with paliperidone by frequency category estimated from paliperidone palmitate clinical trials. The following terms and frequencies are applied: *very common* (≥ 1/10); *common* (≥ 1/100 to < 1/10); *uncommon* (≥ 1/1,000 to < 1/100); *rare* (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); *very rare* (< 1/10,000); and *not known* (cannot be estimated from the available data).

System organ class	**Adverse drug reaction**				
	Frequency				
	Very common	**Common**	**Uncommon**	**Rare**	**Not known**[a]
Infections and infestations		upper respiratory tract infection, urinary tract infection, influenza	pneumonia, bronchitis, respiratory tract infection, sinusitis, cystitis, ear infection, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis	eye infection, acarodermatitis, subcutaneous abscess	
Blood and lymphatic system disorders			white blood cell count decreased, thrombocytopenia, anaemia	neutropenia, eosinophil count increased	agranulocytosis
Immune system disorders			hypersensitivity		anaphylactic reaction
Endocrine disorders		hyperprolactinaemia[b]		inappropriate antidiuretic hormone secretion, glucose urine present	

Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight increased, weight decreased, decreased appetite,	diabetes mellitus[d], hyperinsulinaemia, increased appetite, anorexia, blood triglycerides increased, blood cholesterol increased	diabetic ketoacidosis, hypoglycaemia, polydipsia	water intoxication
Psychiatric disorders	insomnia[e]	agitation, depression, anxiety	sleep disorder, mania, libido decreased, nervousness, nightmare	catatonia, confusional state, somnambulism, blunted affect, anorgasmia	sleep-related eating disorder
Nervous system disorders		parkinsonism[c], akathisia[c], sedation/ somnolence, dystonia[c], dizziness, dyskinesia[c], tremor, headache	tardive dyskinesia, syncope, psychomotor hyperactivity, dizziness postural, disturbance in attention, dysarthria, dysgeusia, hypoaesthesia, paraesthesia	neuroleptic malignant syndrome, cerebral ischaemia, unresponsive to stimuli, loss of consciousness, depressed level of consciousness, convulsion[e], balance disorder, coordination abnormal,	diabetic coma, head titubation
Eye disorders			vision blurred, conjunctivitis, dry eye	glaucoma, eye movement disorder, eye rolling, photophobia, lacrimation increased, ocular hyperaemia	floppy iris syndrome (intraoperative)
Ear and labyrinth disorders			vertigo, tinnitus, ear pain		
Cardiac disorders		tachycardia	atrioventricular block, conduction disorder, electrocardiogram QT prolonged, postural orthostatic tachycardia syndrome, bradycardia, electrocardiogram abnormal, palpitations	atrial fibrillation, sinus arrhythmia	
Vascular disorders		hypertension	hypotension, orthostatic hypotension	venous thrombosis, flushing	pulmonary embolism, ischaemia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		cough, nasal congestion	dyspnoea, respiratory tract congestion, wheezing, pharyngolaryngeal pain, epistaxis	sleep apnoea syndrome, pulmonary congestion, rales	hyperventilation, pneumonia aspiration, dysphonia
Gastrointestinal disorders		abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, diarrhoea, dyspepsia, toothache	abdominal discomfort, gastroenteritis, dysphagia, dry mouth, flatulence	pancreatitis, swollen tongue, faecal incontinence, faecaloma, cheilitis	intestinal obstruction, ileus
Hepatobiliary disorders		transaminases increased	gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased		jaundice

Skin and subcutaneous tissue disorders			urticaria, pruritus, rash, alopecia, eczema, dry skin, erythema, acne	drug eruption, hyperkeratosis, dandruff	angioedema, skin discolouration, seborrhoeic dermatitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders		musculoskeletal pain, back pain, arthralgia	blood creatine phosphokinase increased, muscle spasms, joint stiffness, muscular weakness, neck pain	rhabdomyolysis, joint swelling	posture abnormal
Renal and urinary disorders			urinary incontinence, pollakiuria, dysuria	urinary retention	
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions					drug withdrawal syndrome neonatal (see section 4.6)
Reproductive system and breast disorders		amenorrhoea, galactorrhoea	erectile dysfunction, ejaculation disorder, menstrual disorder[e], gynaecomastia, sexual dysfunction, breast pain	breast discomfort, breast engorgement, breast enlargement, vaginal discharge	priapism
General disorders and administration site conditions		pyrexia, asthenia, fatigue, injection site reaction	face oedema, oedema[e], body temperature increased, gait abnormal, chest pain, chest discomfort, malaise, induration	hypothermia, chills, thirst, drug withdrawal syndrome, injection site abscess, injection site cellulitis, injection site cyst, injection site haematoma	body temperature decreased, injection site necrosis, injection site ulcer
Injury, poisoning and procedural complications			fall		

[a] The frequency of adverse reactions is qualified as "not known" because they were not observed in paliperidone palmitate clinical trials. They were either derived from spontaneous post-marketing reports and frequency cannot be determined, or they were derived from risperidone (any formulation) or oral paliperidone clinical trials data and/or post-marketing reports.

[b] Refer to 'Hyperprolactinaemia' below.

[c] Refer to 'Extrapyramidal symptoms' below.

[d] In placebo-controlled trials, diabetes mellitus was reported in 0.32% in subjects treated with 1-monthly paliperidone palmitate injectable compared to a rate of 0.39% in placebo group. Overall incidence from all clinical trials was 0.65% in all subjects treated 1-monthly paliperidone palmitate injectable.

[e] **Insomnia includes:** initial insomnia, middle insomnia; **Convulsion includes:** grand mal convulsion; **Oedema includes:** generalised oedema, oedema peripheral, pitting oedema **Menstrual disorder includes:** menstruation delayed, menstruation irregular, oligomenorrhoea.

Undesirable effects noted with risperidone formulations

Paliperidone is the active metabolite of risperidone, therefore, the adverse reaction profiles of these compounds (including both the oral and injectable formulations) are relevant to one another.

Description of selected adverse reactions

Anaphylactic reaction
Rarely, cases of anaphylactic reaction after injection with 1-monthly paliperidone palmitate injectable have been reported during post-marketing experience in patients who have previously tolerated oral risperidone or oral paliperidone (see section 4.4).

Injection site reactions
In clinical trials of TREVICTA, 5.3% of subjects reported injection site related adverse reaction. None of these events were serious or led to discontinuation. Based on the investigators' ratings, induration, redness, and swelling were absent or mild in ≥ 95% of the assessments. Subject-rated injection site pain based on a visual analogue scale was low and decreased in intensity over time.

Extrapyramidal symptoms (EPS)
In the clinical trials of TREVICTA, akathisia, dyskinesia, dystonia, parkinsonism, and tremor were reported in 3.9%, 0.8%, 0.9%, 3.6%, and 1.4% of subjects, respectively.

Extrapyramidal symptoms (EPS) included a pooled analysis of the following terms: parkinsonism (includes extrapyramidal disorder, extrapyramidal symptoms, on and off phenomenon, Parkinson's disease, parkinsonian crisis, salivary hypersecretion, musculoskeletal stiffness, parkinsonism, drooling, cogwheel rigidity, bradykinesia, hypokinesia, masked facies, muscle tightness, akinesia, nuchal rigidity, muscle rigidity, parkinsonian gait, glabellar reflex abnormal, and parkinsonian rest tremor), akathisia (includes akathisia, restlessness, hyperkinesia, and restless leg syndrome), dyskinesia (dyskinesia, chorea, movement disorder, muscle twitching, choreoathetosis, athetosis, and myoclonus), dystonia (includes dystonia, cervical spasm, emprosthotonus, oculogyric crisis, oromandibular dystonia, risus sardonicus, tetany, hypertonia, torticollis, muscle contractions involuntary, muscle contracture, blepharospasm, oculogyration, tongue paralysis, facial spasm, laryngospasm, myotonia, opisthotonus, oropharyngeal spasm, pleurothotonus, tongue spasm, and trismus), and tremor.

Weight gain
In the long-term randomised withdrawal study, abnormal increases of ≥ 7% in body weight from double-blind baseline to double-blind end point were reported for 10% subjects in the TREVICTA group and 1% subjects in the placebo group. Conversely, abnormal decreases in body weight (≥ 7%) from double-blind baseline to double-blind end point were reported for 1% subjects in the TREVICTA group and 8% subjects in the placebo group. The mean changes in body weight from double-blind baseline to double-blind end point were +0.94 kg and -1.28 kg for the TREVICTA and placebo groups, respectively.

Hyperprolactinaemia
During the double-blind phase of the long-term randomised withdrawal study, elevations of prolactin to above the reference range (> 13.13 ng/mL in males and > 26.72 ng/mL in females) were noted in a higher percentage of males and females in the TREVICTA group than in the placebo group (9% vs. 3% and 5% vs. 1%, respectively). In the TREVICTA group, the mean change from double-blind baseline to double-blind end point was +2.90 ng/mL for males (vs. -10.26 ng/mL in the placebo group) and +7.48 ng/mL for females (vs. -32.93 ng/mL in the placebo group). One female (2.4%) in the TREVICTA group experienced an adverse reaction of amenorrhea, while no potentially prolactin related adverse reactions were noted among females in the placebo group. There were no potentially prolactin related adverse reactions among males in either group.

Class effects

QT prolongation, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation, ventricular tachycardia), sudden unexplained death, cardiac arrest, and Torsade de pointes may occur with antipsychotics.

Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis, have been reported with antipsychotic medicinal products (frequency unknown).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medical product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

In general, expected signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, QT prolongation, and extrapyramidal symptoms. Torsade de pointes and ventricular fibrillation have been reported in a patient in the setting of overdose with oral paliperidone. In the case of acute overdose, the possibility of multiple drug involvement should be considered.

Management

Consideration should be given to the long-acting nature of the medicinal product and the long elimination half-life of paliperidone when assessing treatment needs and recovery. There is no specific antidote to paliperidone. General supportive measures should be employed. Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation.

Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluid and/or sympathomimetic agents. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic agents should be administered. Close supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Psycholeptics, other antipsychotics. ATC code: N05AX13

TREVICTA contains a racemic mixture of (+)- and (-)-paliperidone.

Mechanism of action

Paliperidone is a selective blocking agent of monoamine effects, whose pharmacological properties are different from that of traditional neuroleptics. Paliperidone binds strongly to serotonergic 5-HT2- and dopaminergic D2-receptors. Paliperidone also blocks alpha 1-adrenergic receptors and slightly less, H1-histaminergic and alpha 2-adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)-paliperidone enantiomers are qualitatively and quantitatively similar.

Paliperidone is not bound to cholinergic receptors. Even though paliperidone is a strong D2-antagonist, which is believed to relieve the symptoms of schizophrenia, it causes less catalepsy and decreases motor functions less than traditional neuroleptics. Dominating central serotonin antagonism may reduce the tendency of paliperidone to cause extrapyramidal side effects.

Clinical efficacy

The efficacy of TREVICTA in the maintenance treatment of schizophrenia in subjects who have been adequately treated for at least four months with 1-monthly paliperidone palmitate injectable and the last two doses of the same dosage strength was evaluated in one long-term randomised withdrawal

double-blind, placebo-controlled study and one long-term double-blind, active-controlled, non-inferiority study. For both studies, the primary outcome was based on relapse.

In the long-term randomised withdrawal study, 506 adult subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia were enrolled into the open-label transition phase and treated with flexible doses of 1-monthly paliperidone palmitate injectable administered into the deltoid or gluteal muscle (50-150 mg) for 17 weeks (dose adjustments occurred at weeks 5 and 9). A total of 379 subjects then received a single dose of TREVICTA in either the deltoid or gluteal muscle in the open-label stabilisation phase (dose was a 3.5 multiple of the last dose of 1-monthly paliperidone palmitate). Subjects who were considered clinically stable at the end of the 12-week stabilisation phase were then randomised 1:1 to TREVICTA or placebo in a variable duration double-blind phase (the dose of TREVICTA was the same as the last dose received during the stabilisation phase; this dose remained fixed throughout the double-blind phase). In this period, 305 symptomatically stable subjects were randomised to continue treatment with TREVICTA (n = 160) or placebo (n = 145) until relapse, early withdrawal, or the end of study. The primary efficacy variable was time to first relapse. The study was terminated on the basis of a pre-planned interim analysis conducted when 283 subjects had been randomised and 42 relapse events had been observed.

Based on the final analysis (N = 305), 42 subjects (29.0%) in the placebo group and 14 subjects (8.8%) in the TREVICTA group had experienced a relapse event during the double blind phase. The hazard ratio was 3.81 (95% CI: 2.08, 6.99) indicating a 74% decrease in relapse risk with TREVICTA compared to placebo. A Kaplan Meier plot of time to relapse by treatment group is shown in Figure 1. There was a significant difference ($p < 0.0001$) between the two treatment groups in the time to relapse in favour of TREVICTA. The time to relapse of the placebo group (median 395 days) was significantly shorter than for the TREVICTA group (the median could not be estimated due to the low percentage of subjects with relapse [8.8%]).

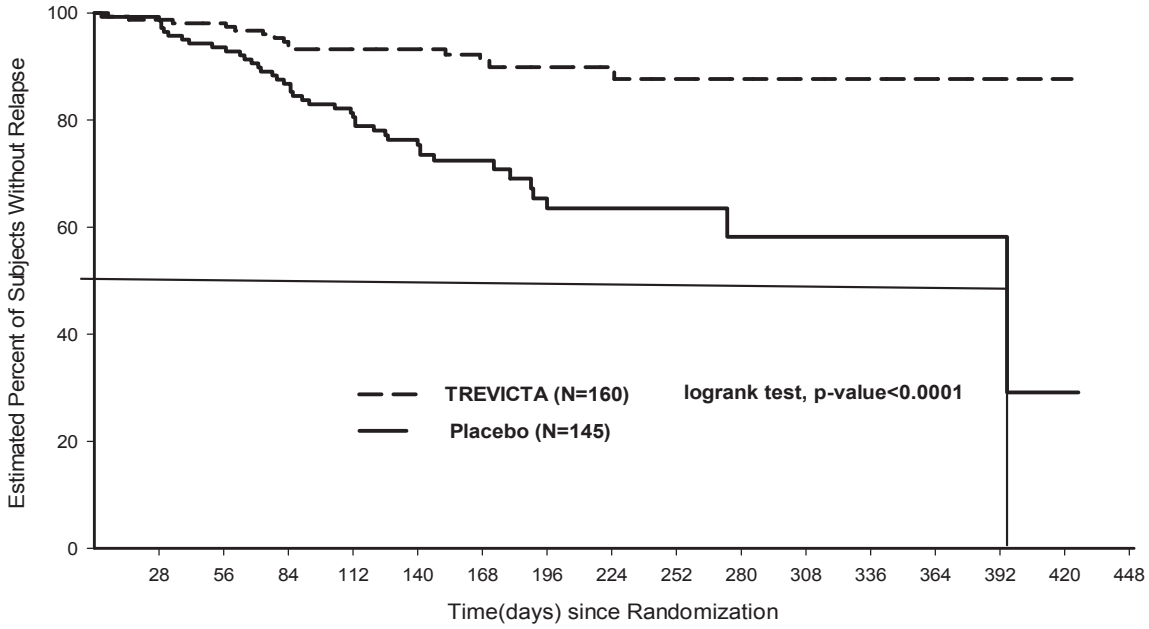


Figure 1: Kaplan-Meier plot of time to relapse – Final analysis

In the non-inferiority study, 1,429 acutely ill subjects (baseline mean PANSS total score: 85.7) who met DSM-IV criteria for schizophrenia were enrolled into the open-label phase and treated with 1-monthly paliperidone palmitate injectable for 17 weeks. The dose could be adjusted (i.e., 50 mg, 75 mg, 100 mg, or 150 mg) at the week 5 and 9 injections and the injection site could be deltoid or gluteal. For subjects that met randomisation criteria at weeks 14 and 17, 1,016 were randomised in a 1:1 ratio to continue on monthly injections of 1-monthly paliperidone palmitate injectable or to switch to TREVICTA with a 3.5 multiple of the week 9 and 13 dose of 1-monthly paliperidone palmitate injectable for 48 weeks. Subjects received TREVICTA once every 3 months and received

placebo-injectable medication for the other months to maintain the blind. The primary efficacy endpoint of the study was the percentage of subjects who had not relapsed at the end of the 48-week double-blind phase based on the Kaplan-Meier 48-week estimate (TREVICTA: 91.2%, 1-monthly paliperidone palmitate injectable: 90.0%). The median time to relapse in either group could not be estimated due to low percentage of subjects with relapse. The difference (95% CI) between the treatment groups was 1.2% (-2.7%, 5.1%), meeting non-inferiority criterion based on a margin of -10%. Thus, the TREVICTA treatment group was non-inferior to 1-monthly paliperidone palmitate injectable. Improvements in functioning, as measured by the Personal and Social Performance scale (PSP), which was observed during the open-label stabilisation phase were maintained during the double-blind phase for both treatment groups.

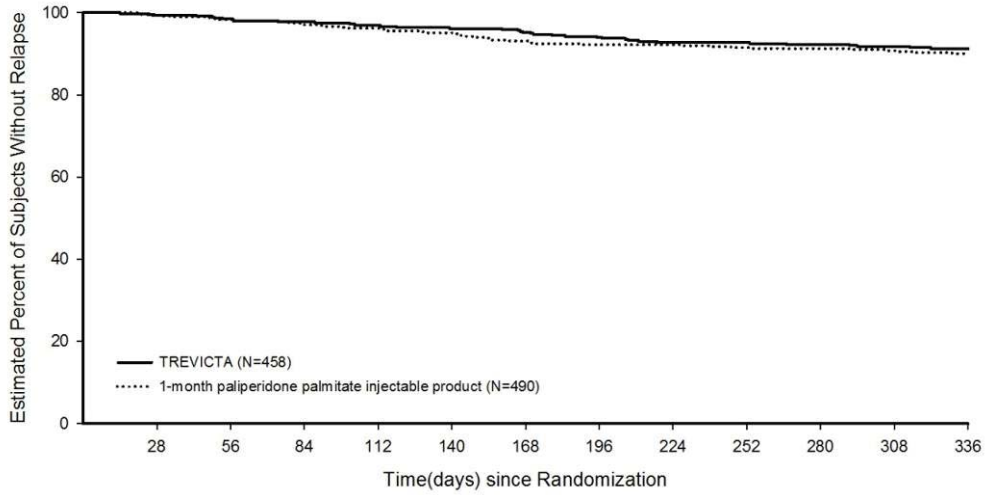


Figure 2: Kaplan-Meier plot of time to relapse comparing TREVICTA and 1-monthly paliperidone palmitate injectable

The efficacy results were consistent across population subgroups (gender, age, and race) in both studies.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with TREVICTA in all subsets of the paediatric population in schizophrenia. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

Due to its extremely low water solubility, the 3-monthly formulation of paliperidone palmitate dissolves slowly after intramuscular injection before being hydrolysed to paliperidone and absorbed into the systemic circulation. The release of the active substance starts as early as day 1 and lasts for as long as 18 months.

The data presented in this paragraph are based on a population pharmacokinetic analysis. Following a single intramuscular dose of TREVICTA, the plasma concentrations of paliperidone gradually rise to reach maximum plasma concentrations at a median T_{max} of 30-33 days. Following intramuscular injection of TREVICTA at doses of 175-525 mg in the deltoid muscle, on average, an 11-12% higher C_{max} was observed compared with injection in the gluteal muscle. The release profile and dosing regimen of TREVICTA results in sustained therapeutic concentrations. The total exposure of paliperidone following TREVICTA administration was dose-proportional over a 175-525 mg dose range, and approximately dose-proportional for C_{max}. The mean steady-state peak:trough ratio for a TREVICTA dose was 1.6 following gluteal administration and 1.7 following deltoid administration.

The plasma protein binding of racemic paliperidone is 74%.

Following administration of TREVICTA, the (+) and (-) enantiomers of paliperidone interconvert, reaching an AUC (+) to (-) ratio of approximately 1.7-1.8.

Biotransformation and elimination

In a study with oral immediate release ^{14}C-paliperidone, one week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate release ^{14}C-paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolised in the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the faeces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 10% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Population pharmacokinetics analyses indicated no discernible difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of oral paliperidone between extensive metabolisers and poor metabolisers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5.

In vitro studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate and a weak inhibitor of P-gp at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Based on population pharmacokinetic analysis, the median apparent half-life of paliperidone following TREVICTA administration over the dose range of 175-525 mg ranged from 84-95 days following deltoid injections and 118-139 days following gluteal injections.

Long-acting 3-monthly paliperidone palmitate injection versus other paliperidone formulations

TREVICTA is designed to deliver paliperidone over a 3-month period, while 1-monthly paliperidone palmitate injection is administered on a monthly basis. TREVICTA, when administered at doses that are 3.5-fold higher than the corresponding dose of 1-monthly paliperidone palmitate injection (see section 4.2), results in paliperidone exposures similar to those obtained with corresponding monthly doses of 1-monthly paliperidone palmitate injection and corresponding once daily doses of paliperidone prolonged release tablets. The exposure range for TREVICTA is encompassed within the exposure range for the approved dose strengths of paliperidone prolonged release tablets.

Hepatic impairment

Paliperidone is not extensively metabolised in the liver. Although TREVICTA was not studied in patients with hepatic impairment, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. In a study with oral paliperidone in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. Paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment

TREVICTA has not been systematically studied in patients with renal impairment. The disposition of a single oral dose of a paliperidone 3 mg prolonged release tablet was studied in subjects with varying degrees of renal function. Elimination of paliperidone decreased with decreasing estimated creatinine clearance. Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% on average in mild (CrCl = 50 to < 80 mL/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 mL/min), and 71% in severe (CrCl = 10 to < 30 mL/min) renal impairment, corresponding to an average increase in exposure (AUC_{inf}) of 1.5, 2.6, and 4.8-fold, respectively, compared to healthy subjects.

Elderly

Population pharmacokinetics analysis showed no evidence of age related pharmacokinetics differences.

Body mass index (BMI)/body weight

Lower C_{max} was observed in overweight and obese subjects. At apparent steady-state with TREVICTA, the trough concentrations were similar among normal, overweight, and obese subjects.

Race

Population pharmacokinetics analysis showed no evidence of race related pharmacokinetics differences.

Gender

Population pharmacokinetics analysis showed no evidence of gender related pharmacokinetics differences.

Smoking status

Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone. Effect of smoking on the pharmacokinetics of paliperidone was not studied with TREVICTA. A population pharmacokinetic analysis based on data with oral paliperidone prolonged release tablets showed a slightly lower exposure to paliperidone in smokers compared with non-smokers. The difference is not likely to be of clinical relevance.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies of intramuscularly injected paliperidone palmitate (the 1-monthly formulation) and orally administered paliperidone in rat and dog showed mainly pharmacological effects, such as sedation and prolactin-mediated effects on mammary glands and genitals. In animals treated with paliperidone palmitate an inflammatory reaction was seen at the intramuscular injection site. Occasionally abscess formation occurred.

In rat reproduction studies with oral risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, adverse effects were seen on the birth weight and survival of the offspring. No embryotoxicity or malformations were observed following intramuscular administration of paliperidone palmitate to pregnant rats up to the highest dose (160 mg/kg/day) corresponding to 2.2 times the exposure level in humans at the maximum recommended dose of 525 mg. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring.

Paliperidone palmitate and paliperidone were not genotoxic. In oral carcinogenicity studies of risperidone in rats and mice, increases in pituitary gland adenomas (mouse), endocrine pancreas adenomas (rat), and mammary gland adenomas (both species) were seen. The carcinogenic potential of intramuscularly injected paliperidone palmitate was assessed in rats. There was a statistically significant increase in mammary gland adenocarcinomas in female rats at 10, 30 and 60 mg/kg/month. Male rats showed a statistically significant increase in mammary gland adenomas and carcinomas at 30 and 60 mg/kg/month which is 0.6 and 1.2 times the exposure level at the maximum recommended human 525 mg dose. These tumours can be related to prolonged dopamine D2-antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumour findings in rodents in terms of human risk is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Polysorbate 20
Polyethylene glycol 4000
Citric acid monohydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe (cyclic-olefin-copolymer) with a plunger stopper, backstop, and tip cap (bromobutyl rubber) with a thin wall 22G 1½ inch (0.72 mm x 38.1 mm) safety needle and a thin wall 22G 1 inch (0.72 mm x 25.4 mm) safety needle.

Pack sizes:
Pack contains 1 pre-filled syringe and 2 needles

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Full instructions for use and handling of TREVICTA are provided in the package leaflet (See *Information intended for medical or health care professionals*).

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 05 December 2014
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARDBOARD CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TREVICTA 175 mg prolonged release suspension for injection
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 175 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: polysorbate 20, polyethylene glycol 4000, citric acid monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular use



Administer every 3 months



Shake syringe vigorously for at least 15 seconds

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/971/007

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

trevicta 175 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:

NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

TREVICTA 175 mg injection
paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION



Shake vigorously

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

175 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARDBOARD CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TREVICTA 263 mg prolonged release suspension for injection
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 263 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: polysorbate 20, polyethylene glycol 4000, citric acid monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular use



Administer every 3 months



Shake syringe vigorously for at least 15 seconds

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/971/008

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

trevicta 263 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

TREVICTA 263 mg injection
paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION



Shake vigorously

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

263 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARDBOARD CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TREVICTA 350 mg prolonged release suspension for injection
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 350 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: polysorbate 20, polyethylene glycol 4000, citric acid monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular use



Administer every 3 months



Shake syringe vigorously for at least 15 seconds

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/971/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

trevicta 350 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

TREVICTA 350 mg injection
paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION



Shake vigorously

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

350 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARDBOARD CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TREVICTA 525 mg prolonged release suspension for injection
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 525 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: polysorbate 20, polyethylene glycol 4000, citric acid monohydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular use



Administer every 3 months



Shake syringe vigorously for at least 15 seconds

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/971/010

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

trevicta 525 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

TREVICTA 525 mg injection
paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION



Shake vigorously

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

525 mg

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

TREVICTA 175 mg prolonged release suspension for injection
TREVICTA 263 mg prolonged release suspension for injection
TREVICTA 350 mg prolonged release suspension for injection
TREVICTA 525 mg prolonged release suspension for injection

paliperidone

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What TREVICTA is and what it is used for
2. What you need to know before you use TREVICTA
3. How to use TREVICTA
4. Possible side effects
5. How to store TREVICTA
6. Contents of the pack and other information

1. What TREVICTA is and what it is used for

TREVICTA contains the active substance paliperidone which belongs to the class of antipsychotic medicines and is used as a maintenance treatment for the symptoms of schizophrenia in adult patients.

If you have responded well to treatment with paliperidone palmitate injection given once a month, your doctor may start treatment with TREVICTA.

Schizophrenia is a disease with “positive” and “negative” symptoms. Positive means an excess of symptoms that are not normally present. For example, a person with schizophrenia may hear voices or see things that are not there (called hallucinations), believe things that are not true (called delusions), or feel unusually suspicious of others. Negative means a lack of behaviours or feelings that are normally present. For example, a person with schizophrenia may appear withdrawn and may not respond at all emotionally or may have trouble speaking in a clear and logical way. People with this disease may also feel depressed, anxious, guilty, or tense.

TREVICTA can help alleviate the symptoms of your disease and reduce the chance of your symptoms coming back.

2. What you need to know before you use TREVICTA

Do not use TREVICTA
- if you are allergic to paliperidone or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are allergic to another antipsychotic medicine including the substance risperidone.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using TREVICTA.
This medicine has not been studied in elderly patients with dementia. However, elderly patients with dementia, who are treated with other similar types of medicine, may have an increased risk of stroke or death (see section 4).

All medicines have side effects and some of the side effects of this medicine can worsen the symptoms of other medical conditions. For that reason, it is important to discuss with your doctor any of the following conditions which can potentially worsen during treatment with this medicine:

- if you have Parkinson's disease
- if you have ever been diagnosed with a condition whose symptoms include high temperature and muscle stiffness (also known as Neuroleptic Malignant Syndrome)
- if you have ever experienced twitching or jerking movements that you cannot control in your face, tongue, or other parts of your body (Tardive Dyskinesia)
- if you know that you have had low levels of white blood cells in the past (which may or may not have been caused by other medicines)
- if you are diabetic or prone to diabetes
- if you have had breast cancer or a tumour in the pituitary gland in your brain
- if you have a heart disease or heart disease treatment that makes you prone to low blood pressure
- if you have low blood pressure when you stand up or sit up suddenly
- if you have a history of seizures
- if you have kidney problems
- if you have liver problems
- if you have prolonged and/or painful erection
- if you have problems with controlling body temperature or overheating
- if you have an abnormally high level of the hormone prolactin in your blood or if you have a possible prolactin-dependent tumour
- if you or someone else in your family has a history of blood clots, as antipsychotics have been associated with formation of blood clots.

If you have any of these conditions, please talk to your doctor as he/she may want to adjust your dose or monitor you for a while.

As dangerously low numbers of a certain type of white blood cell needed to fight infection in your blood has been seen very rarely with patients taking this medicine, your doctor may check your white blood cell counts.

Even if you have previously tolerated oral paliperidone or risperidone, rarely allergic reactions occur after receiving injections of TREVICTA. Seek medical attention right away if you experience a rash, swelling of your throat, itching, or problems breathing as these may be signs of a serious allergic reaction.

This medicine may cause you to gain weight. Significant weight gain may be bad for your health. Your doctor should regularly measure your body weight.

As diabetes mellitus or worsening of pre-existing diabetes mellitus have been seen with patients taking this medicine, your doctor should check for signs of high blood sugar. In patients with pre-existing diabetes mellitus blood glucose should be monitored regularly.

Since this medicine may reduce your urge to vomit, there is a chance that it may mask the body's normal response to ingestion of toxic substances or other medical conditions.

During an operation on the eye for cloudiness of the lens (cataract), the pupil (the black circle in the middle of your eye) may not increase in size as needed. Also, the iris (the coloured part of the eye) may become floppy during surgery and that may lead to eye damage. If you are planning to have an operation on your eye, make sure you tell your eye doctor that you are taking this medicine.

Children and adolescents
Do not use this medicine in children and adolescents under 18 years of age. It is not known if it is safe and effective in these patients.

Other medicines and TREVICTA
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Taking this medicine with carbamazepine (an anti-epileptic and mood stabiliser) may require a change to your dose of this medicine.

Since this medicine works primarily in the brain, using other medicines that work in the brain can cause an exaggeration of side effects such as sleepiness or other effects on the brain such as other psychiatric medications, opioids, antihistamines and sleep medication.

Since this medicine can lower blood pressure, care should be taken when this medicine is used with other medicines that lower blood pressure.

This medicine can reduce the effect of medicines against Parkinson's disease and restless legs syndrome (e.g., levodopa).

This medicine may cause an electrocardiogram (ECG) abnormality demonstrating a long time for an electrical impulse to travel through a certain part of the heart (known as "QT prolongation"). Other medicines that have this effect include some medicines used to treat the rhythm of the heart or to treat infection, and other antipsychotics.

If you have a history of seizures, this medicine may increase your chance of experiencing them. Other medicines that have this effect include some medicines used to treat depression or to treat infection, and other antipsychotics.

TREVICTA should be used with caution with medicines that increase the activity of the central nervous system (psychostimulants such as methylphenidate).

TREVICTA with alcohol
Alcohol should be avoided.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. You should not use this medicine during pregnancy unless this has been discussed with your doctor. The following symptoms may occur in newborn babies of mothers that have used paliperidone in the last trimester (last three months of their pregnancy): shaking, muscle stiffness and/or weakness, sleepiness, agitation, breathing problems, and difficulty in feeding. If your baby develops any of these symptoms seek medical attention for your baby.

This medicine can pass from mother to baby through breast milk and may harm the baby. Therefore, you should not breast-feed when using this medicine.

Driving and using machines
Dizziness, extreme tiredness and vision problems may occur during treatment with this medicine (see section 4). This should be considered in cases where full alertness is required, e.g., when driving a car or handling machines.

TREVICTA contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use TREVICTA

This medicine is administered by your doctor or other health care professional. Your doctor will tell you when you need your next injection. It is important not to miss your scheduled dose. If you cannot keep your appointment with the doctor, make sure you call him right away so another appointment can be made as soon as possible.

You will receive an injection of TREVICTA in the upper arm or buttocks once every 3 months.

Depending on your symptoms, your doctor may increase or decrease the amount of medicine you receive at the time of your next scheduled injection.

Patients with kidney problems
If you have mild kidney problems your doctor will determine the appropriate dose of TREVICTA based on the dose of 1-monthly paliperidone palmitate injectable that you have been receiving. If you have moderate or severe kidney problems this medicine should not be used.

Elderly
Your doctor will determine your dose of this medicine if your kidney function is reduced.

If you are given more TREVICTA than needed
This medicine will be given to you under medical supervision; it is, therefore, unlikely that you will be given too much.

Patients who have been given too much paliperidone may experience the following symptoms: drowsiness or sedation, fast heart rate, low blood pressure, an abnormal electrocardiogram (electrical tracing of the heart), or slow or abnormal movements of the face, body, arms or legs.

If you stop using TREVICTA
If you stop receiving your injections, your symptoms of schizophrenia may get worse. You should not stop using this medicine unless told to do so by your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor immediately if you:
- experience blood clots in the veins, especially in the legs (symptoms include swelling, pain, and redness in the leg), which may travel through blood vessels to the lungs causing chest pain and difficulty breathing. If you notice any of these symptoms seek medical advice immediately.
- have dementia and experience a sudden change in your mental state or sudden weakness or numbness of your face, arms or legs, especially on one side, or slurred speech, even for a short period of time. These may be signs of a stroke.
- experience fever, muscle stiffness, sweating or a lowered level of consciousness (a disorder called “Neuroleptic Malignant Syndrome”). Immediate medical treatment may be needed
- are a man and experience prolonged or painful erection. This is called priapism. Immediate medical treatment may be needed.
- experience involuntary rhythmic movements of the tongue, mouth and face. Withdrawal of paliperidone may be needed.
- experience a severe allergic reaction characterised by fever, swollen mouth, face, lip or tongue, shortness of breath, itching, skin rash and sometimes drop in blood pressure (amounting to an ‘anaphylactic reaction’). Even if you have previously tolerated oral risperidone or oral paliperidone, rarely allergic reactions occur after receiving injections of paliperidone.

- are planning to have an operation on your eye, make sure you tell your eye doctor that you are taking this medicine. During an operation on the eye for cloudiness of the lens (cataract), the iris (the coloured part of the eye) may become floppy during surgery (known as “floppy iris syndrome”) that may lead to eye damage.
- are aware of having dangerously low numbers of a certain type of white blood cell needed to fight infection in your blood.

The following side effects may happen:

Very common side effects: may affect more than 1 in 10 people
- difficulty falling or staying asleep.

Common side effects: may affect up to 1 in 10 people
- common cold symptoms, urinary tract infection, feeling like you have the flu
- TREVICTA can raise your levels of a hormone called "prolactin" found on a blood test (which may or may not cause symptoms). When symptoms of high prolactin occur, they may include: (in men) breast swelling, difficulty in getting or maintaining erections, or other sexual dysfunction; (in women) breast discomfort, leakage of milk from the breasts, missed menstrual periods, or other problems with your cycle.
- high blood sugar, weight gain, weight loss, decreased appetite
- irritability, depression, anxiety
- feeling restless
- parkinsonism: This condition may include slow or impaired movement, sensation of stiffness or tightness of the muscles (making your movements jerky), and sometimes even a sensation of movement "freezing up" and then restarting. Other signs of parkinsonism include a slow shuffling walk, a tremor while at rest, increased saliva and/or drooling, and a loss of expression on the face.
- restlessness, feeling sleepy, or less alert
- dystonia: This is a condition involving slow or sustained involuntary contraction of muscles. While it can involve any part of the body (and may result in abnormal posture), dystonia often involves muscles of the face, including abnormal movements of the eyes, mouth, tongue or jaw.
- dizziness
- dyskinesia: This is a condition involving involuntary muscle movements, and can include repetitive, spastic or writhing movements, or twitching.
- tremor (shaking)
- headache
- rapid heart rate
- high blood pressure
- cough, stuffy nose
- abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, diarrhoea, indigestion, toothache
- increased liver transaminases in your blood
- bone or muscle ache, back pain, joint pain
- loss of menstrual periods, leakage of milk from the breasts
- fever, weakness, fatigue (tiredness)
- a reaction at the injection site, including itching, pain or swelling.

Uncommon side effects: may affect up to 1 in 100 people
- pneumonia, infection of the chest (bronchitis), infection of the breathing passages, sinus infection, bladder infection, ear infection, tonsillitis, fungal infection of the nails, infection of the skin
- white blood cell count decreased, decrease in the type of white blood cells that help to protect you against infection, decrease in platelets (blood cells that help you stop bleeding), anaemia
- allergic reaction
- diabetes or worsening of diabetes, increased insulin (a hormone that controls blood sugar levels) in your blood

- increased appetite
- loss of appetite resulting in malnutrition and low body weight
- high blood triglycerides (a fat), increased cholesterol in your blood
- sleep disorder, elated mood (mania), decreased sexual drive, nervousness, nightmares
- tardive dyskinesia (twitching or jerking movements that you cannot control in your face, tongue, or other parts of your body). Tell your doctor immediately if you experience involuntary rhythmic movements of the tongue, mouth and face. Withdrawal of this medicine may be needed.
- fainting, a restless urge to move parts of your body, dizziness upon standing, disturbance in attention, problems with speech, loss or abnormal sense of taste, reduced sensation of skin to pain and touch, a sensation of tingling, pricking, or numbness of skin
- blurry vision, eye infection or "pink eye", dry eye
- sensation of spinning (vertigo), ringing in the ears, ear pain
- an interruption in conduction between the upper and lower parts of the heart, abnormal electrical conduction of the heart, prolongation of the QT interval from your heart, rapid heartbeat upon standing, slow heart rate, abnormal electrical tracing of the heart (electrocardiogram or ECG), a fluttering or pounding feeling in your chest (palpitations)
- low blood pressure, low blood pressure upon standing (consequently, some people taking this medicine may feel faint, dizzy, or may pass out when they stand up or sit up suddenly)
- shortness of breath, congestion of breathing passages, wheezing, sore throat, nosebleeds
- abdominal discomfort, stomach or intestinal infection, difficulty swallowing, dry mouth, excessive passing of gas or wind
- increased GGT (a liver enzyme called gamma-glutamyltransferase) in your blood, increased liver enzymes in your blood
- hives (or "nettle rash"), itching, rash, hair loss, eczema, dry skin, skin redness, acne
- an increase of CPK (creatine phosphokinase) in your blood, an enzyme which is sometimes released with muscle breakdown
- muscle spasms, joint stiffness, muscle weakness, neck pain
- incontinence (lack of control) of urine, frequent passing of urine, pain when passing urine
- erectile dysfunction, ejaculation disorder, missed menstrual periods or other problems with your cycle (females), development of breasts in men, sexual dysfunction, breast pain
- swelling of the face, mouth, eyes, or lips, swelling of the body, arms, or legs
- an increase in body temperature
- a change in the way you walk
- chest pain, chest discomfort, feeling unwell
- hardening of the skin
- fall.

Rare side effects: may affect up to 1 in 1,000 people
- eye infection
- skin inflammation caused by mites, abscess under the skin
- increase in eosinophils (a type of white blood cell) in your blood
- inappropriate secretion of a hormone that controls urine volume
- sugar in the urine
- life threatening complications of uncontrolled diabetes
- low blood sugar
- excessive drinking of water
- confusion
- not moving or responding while awake (catatonia)
- sleep walking
- lack of emotion
- inability to reach orgasm
- neuroleptic malignant syndrome (confusion, reduced or loss of consciousness, high fever, and severe muscle stiffness), blood vessel problems in the brain, including sudden loss of blood supply to brain (stroke or "mini" stroke), unresponsive to stimuli, loss of consciousness, low

level of consciousness, convulsion (fits), balance disorder
- abnormal coordination
- glaucoma (increased pressure within the eyeball)
- problems with movement of your eyes, eye rolling, oversensitivity of the eyes to light, increased tears, redness of the eyes
- atrial fibrillation (an abnormal heart rhythm), irregular heart beat
- blood clots in the veins especially in the legs (symptoms include swelling, pain and redness in the leg). If you notice any of these symptoms seek medical advice immediately
- flushing
- trouble breathing during sleep (sleep apnoea)
- lung congestion
- crackly lung sounds
- inflammation of the pancreas, swollen tongue, stool incontinence, very hard stool
- chapped lips
- rash on skin related to drug, thickening of skin, dandruff
- joint swelling
- inability to pass urine
- breast discomfort, enlargement of the glands in your breasts, breast enlargement
- vaginal discharge
- very low body temperature, chills, feeling thirsty
- symptoms of drug withdrawal
- accumulation of pus caused by infection at injection site, deep skin infection, a cyst at the injection site, bruising at injection site.

Not known: frequency cannot be estimated from the available data
- dangerously low numbers of a certain type of white blood cell needed to fight infection in your blood
- severe allergic reaction characterised by fever, swollen mouth, face, lip or tongue, shortness of breath, itching, skin rash and sometimes drop in blood pressure
- dangerously excessive intake of water
- sleep-related eating disorder
- coma due to uncontrolled diabetes
- shaking of the head
- blood clot in the lungs causing chest pain and difficulty in breathing. If you notice any of these symptoms seek medical advice immediately.
- fast, shallow breathing, pneumonia caused by inhaling food, voice disorder
- decreased oxygen in parts of your body (because of decreased blood flow)
- a blockage in the bowels, lack of bowel movement that causes blockage
- yellowing of the skin and the eyes (jaundice)
- serious allergic reaction with swelling that may involve the throat and lead to difficulty breathing
- skin discolouration, flaky, itchy scalp or skin
- abnormal posture
- newborn babies born to mothers who have taken TREVICTA during pregnancy may experience side effects of the drug and/or withdrawal symptoms, such as irritability, slow, or sustained muscle contractions, shaking, sleepiness, breathing, or feeding problems
- priapism (a prolonged penile erection that may require surgical treatment)
- a decrease in body temperature
- dead skin cells at injection site, an ulcer at injection site.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store TREVICTA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicinal product does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What TREVICTA contains
The active substance is paliperidone.
Each TREVICTA 175 mg pre-filled syringe contains 273 mg paliperidone palmitate.
Each TREVICTA 263 mg pre-filled syringe contains 410 mg paliperidone palmitate.
Each TREVICTA 350 mg pre-filled syringe contains 546 mg paliperidone palmitate.
Each TREVICTA 525 mg pre-filled syringe contains 819 mg paliperidone palmitate.

The other ingredients are:
Polysorbate 20
Polyethylene glycol 4000
Citric acid monohydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

What TREVICTA looks like and contents of the pack
TREVICTA is a white to off-white prolonged release suspension for injection in a pre-filled syringe that your doctor or nurse will shake vigorously to resuspend the suspension before it is given as an injection.

Each pack contains 1 pre-filled syringe and 2 needles.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

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

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

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

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137-955-955

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

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

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

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

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

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
C/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: +39 02 2510 1

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Information intended for medical or health care professionals

The following information is intended for medical or healthcare professionals only and should be read by the medical or healthcare professional in conjunction with the full prescribing information (Summary of Product Characteristics).



Administer every 3 months



Shake syringe vigorously for at least 15 seconds

For intramuscular injection only. Do not administer by any other route.

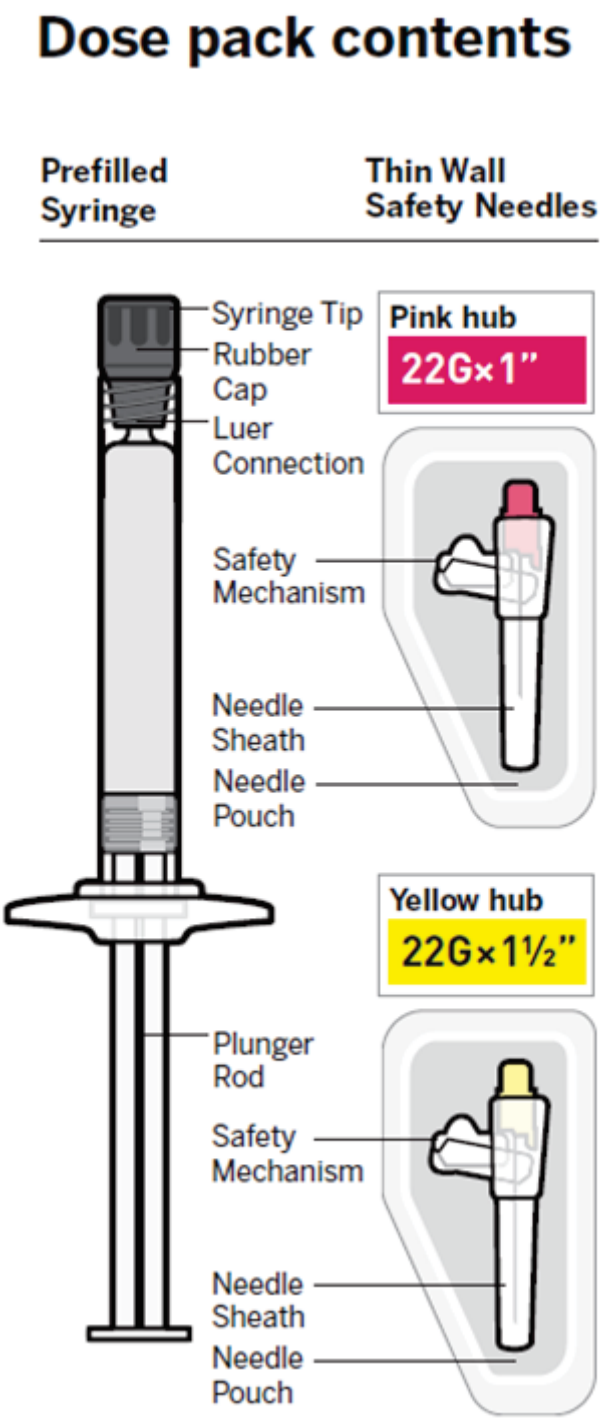
Important
Read complete instructions prior to use. TREVICTA requires close attention to these step-by-step Instructions for Use to help ensure successful administration.
TREVICTA should be administered by a healthcare professional as a single injection. **DO NOT** divide dose into multiple injections.
TREVICTA is intended for intramuscular use only. Inject slowly, deep into the muscle taking care to avoid injection into a blood vessel.

Dosing
TREVICTA should be administered **once every 3 months**.

Preparation
Peel off the tab label from the syringe and place in patient record.
TREVICTA requires **longer and more vigorous shaking** than 1-monthly paliperidone palmitate injectable. Shake the syringe vigorously, with the syringe tip pointing up, for **at least 15 seconds within 5 minutes prior to administration** (see Step 2).

Thin Wall Safety Needle Selection
Thin wall (TW) safety needles are designed to be used with TREVICTA. It is important to **only use the needles provided in the TREVICTA pack**.

Dose pack contents



1 Select needle

Needle selection is determined by injection site and patient weight.

If administering a **Deltoid** injection



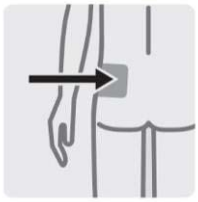
If patient weighs:
Less than 90 kg
pink hub

22G × 1"

90 kg or more
yellow hub

22G × 1½"

If administering a **Gluteal** injection

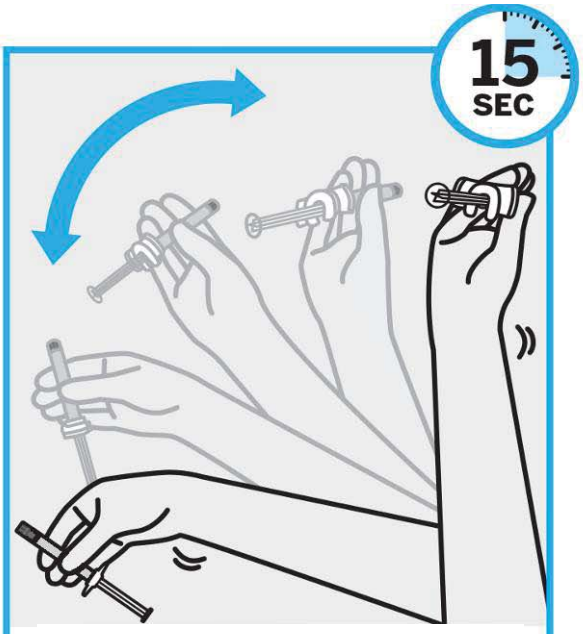


Regardless of patient weight:
yellow hub

22G × 1½"

Immediately discard the unused needle in an approved sharps container. Do not save for future use.

2 Prepare for injection



SHAKE VIGOROUSLY for at least 15 seconds
With the syringe tip pointing up, SHAKE VIGOROUSLY with a **loose wrist** for at least 15 seconds to ensure a homogeneous suspension.
NOTE: This medicine requires longer and more vigorous shaking than 1-monthly paliperidone palmitate injectable.

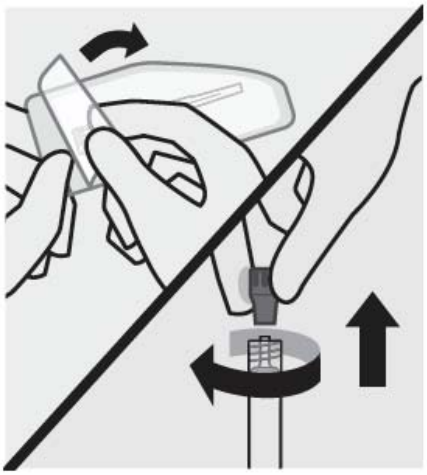
Proceed to the next step immediately after shaking. **If more than <u>5 minutes</u> pass before injection, shake vigorously, with the syringe tip pointing up, again** for at least 15 seconds to re-suspend the medication.

Check suspension



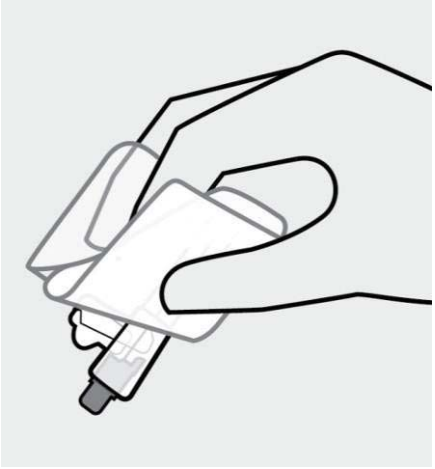
After shaking the syringe for at least 15 seconds, check the appearance of the suspension in the viewing window.
The suspension should appear uniform and milky white in colour.
It is also normal to see small air bubbles.

Open needle pouch and remove cap



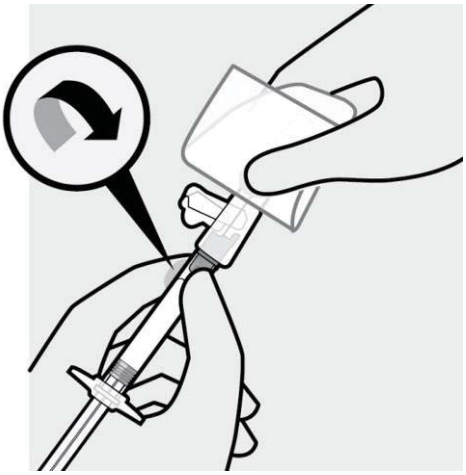
First, open needle pouch by peeling the cover back half way. Place on a clean surface.
Then, holding the syringe upright, twist and pull the rubber cap to remove.

Grasp needle pouch



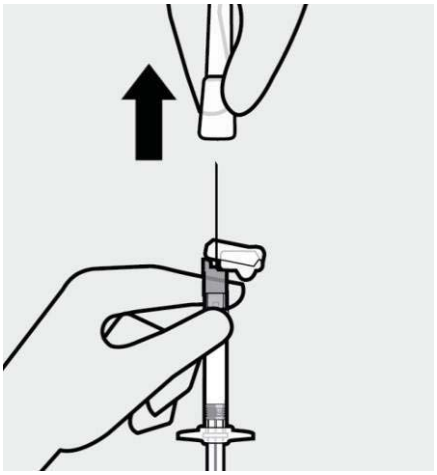
Fold back needle cover and plastic tray. Then, firmly grasp the needle sheath through the pouch, as shown.

Attach needle



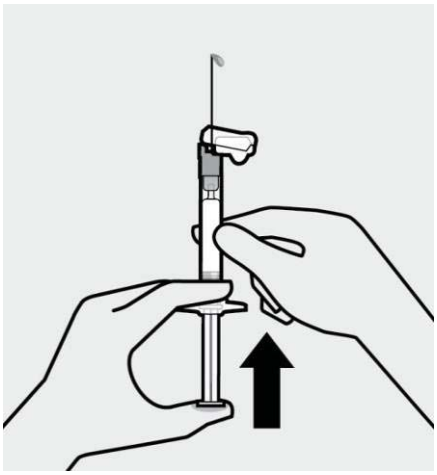
With your other hand, hold the syringe by the luer connection and attach it to the safety needle with a gentle clockwise twisting motion.
Do not remove the pouch until the syringe and needle are securely attached.

Remove needle sheath



Pull the needle sheath away from the needle in a straight motion.
Do not twist the sheath, as this may loosen the needle from the syringe.

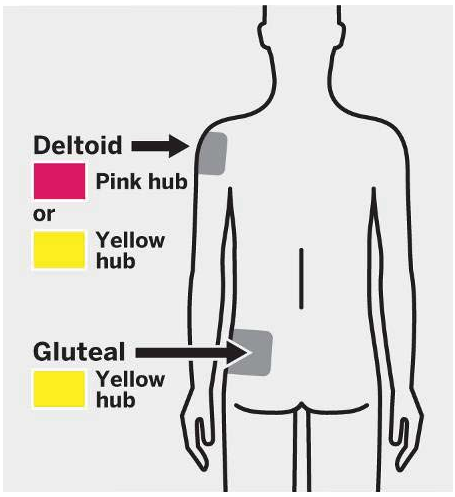
Remove air bubbles



Hold the syringe upright and tap gently to make any air bubbles rise to the top.
Slowly and carefully press plunger rod upward to remove air.

3 Inject

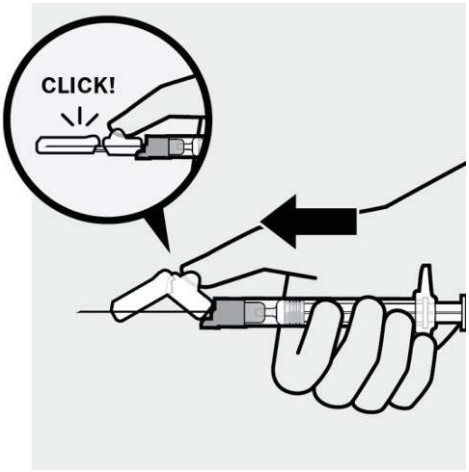
Inject dose



Slowly inject the entire contents of the syringe intramuscularly, deep into the selected deltoid or gluteal muscle.
Do not administer by any other route.

4 After injection

Secure needle



After the injection is complete, use your thumb or a flat surface to secure the needle in the safety mechanism. The needle is secure when a “click” sound is heard.

Dispose properly



Dispose of the syringe and unused needle in an approved sharps container.

Thin wall safety needles are designed specifically for use with TREVICTA. Unused needle should be discarded and not saved for future use.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	ゼプリオン TRI 水懸筋注 175mg シリンジ, 同 TRI 水懸筋注 263mg シリンジ, 同 TRI 水懸筋注 350mg シリンジ, 同 TRI 水懸筋注 525mg シリンジ	ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ, 同水懸筋注 75mg シリンジ, 同水懸筋注 100mg シリンジ, 同水懸筋注 150mg シリンジ	リスパダール コンスタ筋注用 25mg, 同筋注用 37.5mg，同筋注用 50mg	ネオペリドール注 50，同注 100, ハロマンス注 50mg，同注 100mg
一般名	パリペリドンパルミチン酸エステル	パリペリドンパルミチン酸エステル（JAN）	リスペリドン	ハロペリドールデカン酸エステル
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ネオペリドール注 製造販売元　ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 発売元　　ヤンセンファーマ株式会社 ハロマンス注 発売元　　大日本住友製薬株式会社 製造販売元　ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	統合失調症	統合失調症	統合失調症	統合失調症
添付文書改訂日	-	2020 年 1 月	2020 年 1 月	2020 年 3 月

販売名	エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg，同持続性水懸筋注用 400mg	エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg シリンジ，同持続性水懸筋注用 400mg シリンジ		
一般名	アリピプラゾール水和物	アリピプラゾール水和物		
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社		
効能又は効果	統合失調症	統合失調症		
添付文書改訂日	2018 年 3 月	2018 年 3 月		

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）
貯　　法：室温保存
有効期間：24 ヵ月

日本標準商品分類番号
871179

持効性抗精神病剤

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液

＜規制区分＞
処方箋医薬品※

ゼプリオン TRI®水懸筋注 175mg シリンジ
ゼプリオン TRI®水懸筋注 263mg シリンジ
ゼプリオン TRI®水懸筋注 350mg シリンジ
ゼプリオン TRI®水懸筋注 525mg シリンジ

XEPLION TRI® Aqueous Suspension for IM Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	175 mg	263 mg	350 mg	525 mg
承認番号				
販売開始	20xx 年 xx 月			

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］
2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強されることがある。］
2.3 アドレナリン（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）、クロザピンを投与中の患者［10.1 参照］
2.4 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
2.5 中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分未満）［9.2.1、16.6.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は持効性の筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤であり、それぞれ 1 シリンジ中下記に示す成分・分量を含有する。

販売名		ゼプリオン TRI 水懸筋注 175mg シリンジ	ゼプリオン TRI 水懸筋注 263mg シリンジ	ゼプリオン TRI 水懸筋注 350mg シリンジ	ゼプリオン TRI 水懸筋注 525mg シリンジ
有効成分	パリペリドンパルミチン酸エステル（パリペリドンとして）（mg）	273 (175)	410 (263)	546 (350)	819 (525)
	薬液量（mL）	0.875	1.315	1.75	2.625
添加剤（mg）	ポリソルベート 20	8.75	13.15	17.5	26.25
	マクロゴール 4000NF	65.63	98.63	131.25	196.88
	クエン酸水和物	6.56	9.86	13.13	19.69
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	5.25	7.89	10.5	15.75
	水酸化ナトリウム	4.73	7.10	9.45	14.18

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の懸濁液
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約 2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

統合失調症（パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与開始に際しては、他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 ヵ月以上継続して投与され、安全性・忍容性が確認された、症状が安定している患者に投与すること。［7.1 参照］

6. 用法及び用量

本剤は、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 ヵ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の 4 週間後から切り替えて使用する。
通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤最終投与量の 3.5 倍量を、12 週間に 1 回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、下記の投与量で、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤から切り替えて投与すること。本剤はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤により適切に治療され、切替え前のパリペリドン 4 週間隔筋注製剤の少なくとも最後の 2 回が同用量である患者に投与すること。なお、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤 25mg からの切替えが可能な本剤の用量はないため、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤 25mg を投与している患者では本剤を投与しないこと。［5. 参照］

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤投与量（パリペリドンとして）	本剤投与量（パリペリドンとして）
25mg	なし
50mg	175mg
75mg	263mg
100mg	350mg
150mg	525mg

7.2 軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満）への投与量は、パリペリドンとして 350 mg を超えないこと。［9.2.2、16.6.1 参照］
7.3 本剤からパリペリドン 4 週間隔筋注製剤へ切替えの際は下記の投与量に従って、本剤の最終投与の 12 週後に投与を開始すること。

本剤投与量（パリペリドンとして）	パリペリドン 4 週間隔筋注製剤投与量（パリペリドンとして）
175mg	50mg
263mg	75mg
350mg	100mg
525mg	150mg

7.4 本剤の即時の用量調節は困難であることから、本剤投与中に症状の悪化が認められた場合や本剤の減量が必要となった場合は、以下のように対応し、本剤で用量調節を行わないこと。［8.1、16.1 参照］
7.4.1 本剤投与中に症状の悪化が認められた場合は、患者の状態を十分観察し、抗精神病薬の追加が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行うこと。なお、本剤の主活性代謝物はパリペリドンであるため、リスペリドン若しくはパリペリドン製剤を投与する場合には、過量投与にならないよう、本剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の状態を十分観察すること。
7.4.2 本剤の減量が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行うこと。
7.5 本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。［8.1、16.1 参照］
7.6 本剤を 12 週間隔以外の投与間隔で投与した場合の有効性及び安全性は確立していないことから、本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。やむを得ず投与間隔が空いた場合に、本剤又はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を再開する場合には、本剤最終投

与からの経過期間に基づき以下の投与方法を参考にすること。

7.6.1 経過期間が 4 ヵ月未満であった場合は、再開前と同用量の本剤を投与する。

7.6.2 経過期間が 4 ヵ月以上 9 ヵ月以下の場合は、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を用いて再開する。ただし、初回投与時と同じ用量で再開すると血中濃度が高くなるおそれがあることから、過量投与にならないよう、本剤の薬物動態を考慮してパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を用いて以下の投与方法で再開する。

最終投与時の本剤投与量（パリペリドンとして）	再開後のパリペリドン 4 週間隔筋注製剤投与量（三角筋内投与）（パリペリドンとして）		再開後の本剤投与量（パリペリドンとして）
	再開 1 日目	再開 8 日目	再開 8 日目から 4 週間後
175mg	50mg	50mg	175mg
263mg	75mg	75mg	263mg
350mg	100mg	100mg	350mg
525mg	100mg	100mg	525mg

7.6.3 経過期間が 9 ヵ月超の場合は、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を用いて初回投与時と同じ用量で投与を再開する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は持効性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がなく、投与中止後も長期間血中濃度が持続するため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。[7.4、7.5、11、13、16.1 参照]

8.2 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は、適切な処置を行うこと。

8.3 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.4 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

8.5 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.7、9.1.6、11.1.9 参照]

8.6 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.7、11.1.10 参照]

8.7 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8.5 及び 8.6 の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。[8.5、8.6、9.1.6、11.1.9、11.1.10 参照]

8.8 本剤の投与間隔は 12 週間と長いことから、本剤投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察すること。特に本剤投与開始後早期においては、これまでの受診頻度も踏まえた上で、より慎重に患者の状態を観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者

QT が延長する可能性がある。

9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.4 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。[8.5、8.7、11.1.9 参照]

9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。[11.1.1 参照]

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.12 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度から重度の腎機能障害患者

クレアチニン・クリアランス 50 mL/分未満の腎機能障害患者には投与しないこと。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[2.5 参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満の患者への投与量は、パリペリドンとして 350 mg を超えないこと。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。[16.6.4 参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く） ボスミン [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α、β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル [2.3 参照]	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。

アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン[2)]［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤	QT延長があらわれるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き併用は避けること。	QT 延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［8.1参照］

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。［9.1.3、9.1.7参照］

11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.2%）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。

11.1.5 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［9.3参照］

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 不整脈

不整脈、心房細動（頻度不明）、心室性期外収縮（0.4%）等があらわれることがある。

11.1.8 脳血管障害（頻度不明）

11.1.9 高血糖（0.2%）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.5、8.7、9.1.6参照］

11.1.10 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。［8.6、8.7参照］

11.1.11 無顆粒球症（頻度不明）**、白血球減少（0.4%）**

11.1.12 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［9.1.8参照］

11.1.13 持続勃起症（頻度不明）

α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがある。

11.1.14 アナフィラキシー（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、過去に経口パリペリドン又は経口リスペリドンで忍容性が確認されている場合でも、アナフィラキシーを起こした症例が報告されている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎、気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、膣感染、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫
血液及びリンパ系障害		血小板減少症	白血球数増加、好酸球数増加、ヘモグロビン減少、貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好塩基球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加
免疫系障害			過敏症、季節性アレルギー
内分泌障害		高プロラクチン血症	
代謝及び栄養障害		血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、食欲亢進、血中コレステロール増加、トリグリセリド増加、インスリンCペプチド増加、食欲減退、糖尿病、高脂血症	多飲症、低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常
精神障害	不安、統合失調症の悪化	落ち着きのなさ、攻撃性、うつ病、幻覚、睡眠障害、自殺念慮	不眠症、精神症状、幻聴、妄想、激越、自殺既遂、抑うつ気分、初期不眠症、被害妄想、身体妄想、悪夢、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図、睡眠時遊行症
神経系障害	アカシジア、振戦	運動緩慢、ジスキネジア、パーキンソニズム、傾眠、体位性めまい、錐体外路障害、頭痛、筋緊張亢進、パーキンソン歩行	ジストニー、痙攣、浮動性めまい、感覚鈍麻、鎮静、構語障害、構音障害、頭部動揺、失神、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害（舌の麻痺等）
眼障害		霧視	眼球回転運動、結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳痛、耳鳴、耳管障害
心臓障害		心電図異常、頻脈、心電図QT延長、洞性徐脈、洞性頻脈	徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性不整脈、房室ブロック、左脚ブロック、心電図QT補正間隔延長、心拍数増加
血管障害		高血圧	起立性低血圧、低血圧、虚血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患
胃腸障害		流涎過多、便秘、下痢、嚥下障害、悪心	嘔吐、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛、鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齲歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害	ALT増加	AST増加、肝機能検査異常、LDH増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	発疹、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹、皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋固縮	四肢痛、筋骨格硬直	筋骨格痛、背部痛、頚部痛、関節痛、筋痙縮、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛、筋拘縮、斜頚
腎及び尿路障害			尿潜血、排尿困難、神経因性膀胱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿
生殖系及び乳房障害	無月経、不規則月経	月経障害、乳汁漏出症、月経遅延、乳房痛、女性化乳房、乳房分泌、月経困難症、勃起不全	射精障害、性機能不全、前立腺炎

	1%以上	1%未満	頻度不明
全身障害及び投与局所様態	注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹	注射部位紅斑、疲労、無力症、注射部位そう痒感、易刺激性、末梢性浮腫	注射部位熱感、倦怠感、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫、口渇、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、不快感
臨床検査	体重増加、体重減少	血中クレアチニン増加	CK増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加、血中尿酸増加、血中尿素減少、尿中ウロビリン陽性
傷害、中毒及び処置合併症			転倒

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、経口パリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。[8.1参照]

13.2 処置

処置に際しては、本剤が持効性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。[8.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。

14.1.2 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。

14.1.3 シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを15秒以上激しく振盪し、確実に懸濁させた後、5分以内に本剤を投与すること。なお、5分以上経過した場合は、再度振盪すること。適切な血中濃度が得られないおそれがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。適切な血中濃度が得られないおそれがある。

三角筋内へ投与時	体重90 kg未満の場合：22 G、針の長さ1インチ（25 mm） 体重90 kg以上の場合：22 G、針の長さ1½インチ（38 mm）
臀部筋内へ投与時	22G、針の長さ1½インチ（38 mm）

14.2.2 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、他の筋肉内、皮下に投与しないこと。また、静脈内には絶対に投与しないこと。

14.2.3 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.4 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。

14.2.5 注射部位をもまないように患者に指示すること。

14.2.6 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 パリペリドン4週間隔筋注製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.1.3 α_1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

15.2.2 パリペリドン4週間隔筋注製剤を10、30及び60 mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では10 mg/kg/月以上で、雄では30 mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを0.63、2.5及び10 mg/kg/日でマウスに18ヵ月間、ラットに25ヵ月間経口投与したがん原性試験において、0.63 mg/kg/日以上で乳腺腫瘍（マウス、ラット）、2.5 mg/kg/日以上で下垂体腫瘍（マウス）及び膵臓内分泌部腫瘍（ラット）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。[3)、4)]

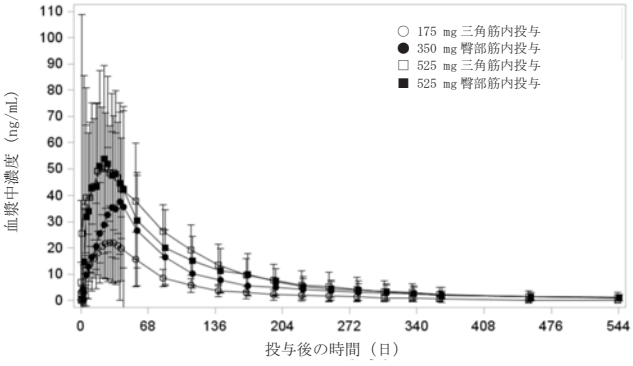
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、活性本体のパリペリドンに加水分解された後、パリペリドンとして全身循環に移行し、組織へ分布する。なお、統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度はほとんどの採血時点で定量下限未満であった。[7.4、7.5、8.1参照]

16.1.1 単回投与

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤175及び525 mgを三角筋内に、並びに350及び525 mgを臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与23～31日後にC_{max}に達した後、緩やかに低下し、本剤175mgを三角筋内に投与した場合を除き最終測定時の投与後544日においても定量可能であった。



統合失調症患者及び統合失調感情障害患者の三角筋又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移（平均値±S.D.）

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者の三角筋又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（平均値±S.D.）

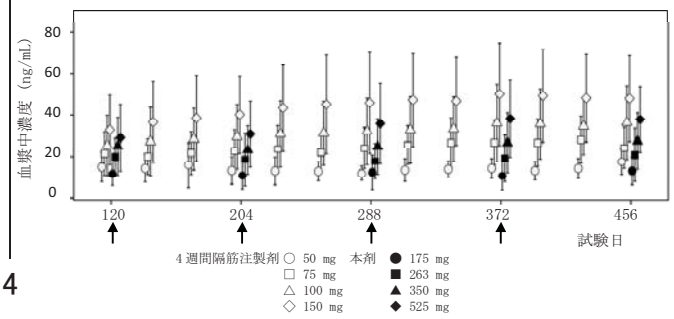
投与量 投与部位	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a)]（day）	AUC_∞（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（day）
175 mg 三角筋内	25.8±13.0 (N=25)	24.0（5.0-56.1） (N=25)	50407±16376 (N=22)	56.6±32.6 (N=22)
525 mg 三角筋内	80.0±75.8 (N=24)	24.5（1.0-55.0） (N=24)	144173±38128 (N=22)	60.7±29.0 (N=22)
350 mg 臀部筋内	44.0±38.5 (N=24)	31.0（5.0-84.1） (N=24)	101244±32718 (N=16)	94.7±73.2 (N=19)
525 mg 臀部筋内	63.8±38.1 (N=24)	23.0（2.0-41.0） (N=24)	145611±50623 (N=18)	91.8±66.7 (N=20)

a)：中央値（範囲）

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤を三角筋（175、300、450及び525 mg）又は臀部筋（75、150、350、450及び525 mg）内に単回投与したときの血漿中パリペリドンのAUC_∞及びC_{max}は用量に比例して増加した。本剤の投与量を350mgに補正したAUC_∞は三角筋内投与時と臀部筋内投与時とで同程度であり、C_{max}は三角筋内投与時で27%高値であった（外国人データ）。[5)]

16.1.2 反復投与

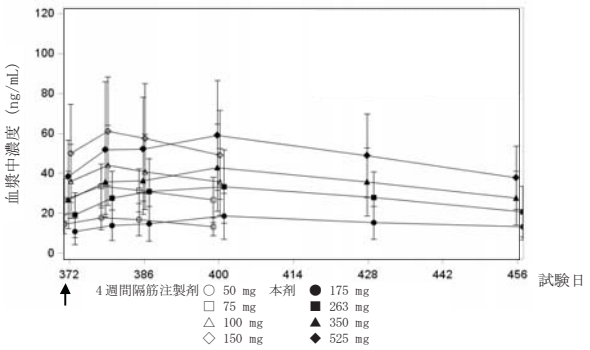
統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与した後、本剤（175、263、350及び525 mg）に切り替えて12週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、対応する用量のパリペリドン4週間隔筋注製剤（50、75、100及び150 mg）を反復投与したときと同程度であった[6)]。



統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与した後、試験日120日にランダム化し、本剤に切り替えて12週間隔で反復投与したとき（↑）、又はパリペリドン4週間隔筋注製剤を4週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度推移（平均値±S.D.）

本剤群：パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で50、75、100及び150 mgを三角筋又は臀部筋内に3回投与した後、本剤175、263、350及び525 mgに切り替えて12週間隔で三角筋又は臀部筋内に反復投与

パリペリドン4週間隔筋注製剤群：パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で50、75、100及び150 mgを三角筋又は臀部筋内に反復投与



統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与した後、試験日120日にランダム化し、本剤に切り替えて12週間隔で反復投与したとき、又はパリペリドン4週間隔筋注製剤を4週間隔で反復投与したときの、試験日372日に本剤4回目投与（↑）及び4週間隔筋注製剤10回目投与（↑）後の投与間隔における血漿中パリペリドン濃度推移（平均値±S.D.）

本剤群：パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で50、75、100及び150 mgを三角筋又は臀部筋内に3回投与した後、本剤175、263、350及び525 mgに切り替えて12週間隔で三角筋又は臀部筋内に反復投与

パリペリドン4週間隔筋注製剤群：パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で50、75、100及び150 mgを三角筋又は臀部筋内に反復投与

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率：パリペリドン73.2%（*in vitro*、平衡透析法、50～250 ng/mL）[7]

16.4 代謝

パリペリドンパルミチン酸エステル：主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される[8]。

パリペリドン：ヒト肝試料を用いた*in vitro*試験成績より、肝での代謝は低いと推定された[9]。

代謝酵素（チトクロームP450）の分子種：CYP3A4及びCYP2D6でわずかに代謝される[10]。

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-パリペリドン1 mg経口液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約59%であった（外国人データ、経口パリペリドン製剤での成績）。[11]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害による影響

651例の外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/Fの共変量としてクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が同定された。軽度腎機能障害患者（CL_{cr}：50 mL/分以上80 mL/分未満）では正常腎機能患者（CL_{cr}：80 mL/分以上）と比較してCL/Fが14%低下し、AUC_τが16%増加すると推定された。[12]（外国人データ）[2.5、7.2、9.2.2参照]

16.6.2 外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠3 mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCL/Fに軽度障害で32%、中等度障害で64%、重度障害で71%の低下が認められた[13]。

16.6.3 肝機能障害による影響（外国人における経口パリペリドン製剤の成績）

中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）にパリペリドン1 mg（液剤）を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較してC_{max}及びAUC_∞はそれぞれ35%及び27%低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。[14]

16.6.4 高齢者における薬物動態（外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績）

健康成人及び健康高齢者を対象に、パリペリドン徐放錠3 mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者ではC_{max}及びAUCがそれぞれ9～20%及び24～34%増加した[15]。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カルバマゼピン

統合失調症又は双極I型障害患者64例にCYP3A4及びP糖蛋白誘導作用を有するカルバマゼピン（400mg/日反復投与）とパリペリドン徐放錠（6 mg/日反復投与）を21日間併用したとき、パリペリドンの$C_{max,ss}$及びAUC_τはそれぞれ37.5%及び36.6%減少した[2]（外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績）。[10.2参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人男性60例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン（20 mg/日反復投与）とパリペリドン徐放錠（3 mg単回投与）を併用したとき、パリペリドンのAUC_∞は16.48%増加した[16]（外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績）。

16.7.3 トリメトプリム

健康成人男性30例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム（400 mg/日反復投与）とパリペリドン徐放錠（6 mg単回投与）を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった[17]（外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

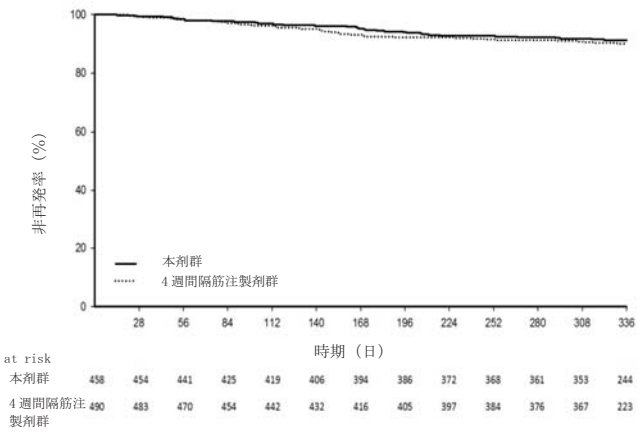
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

パリペリドン4週間隔筋注製剤で症状が安定した成人（18～70歳）の統合失調症患者を対象とした国際共同実薬対照二重盲検比較試験で、本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性を検証した。17週間の非盲検期には、パリペリドン4週間隔筋注製剤を、パリペリドンとして初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内に投与し、その後50、75、100又は150 mgを4週に1回三角筋又は臀部筋内に3回投与した（パリペリドン4週間隔筋注製剤の合計投与回数は5回）。3及び4回目は用量の変更が可能とされたが、5回目には4回目と同用量を投与した。続く48週間の二重盲検期には本剤を12週に1回（投与予定日の前後1週間以内での投与を許容）、又はパリペリドン4週間隔筋注製剤を4週に1回、三角筋若しくは臀部筋内に投与した。二重盲検期の用量は、本剤群では5回目のパリペリドン4週間隔筋注製剤の投与量の3.5倍量（パリペリドンとして175、263、350又は525 mg）とし、パリペリドン4週間隔筋注製剤群では、5回目の投与量と同用量とした。二重盲検期終了時の統合失調症症状の非再発率の群間差（本剤群 - パリペリドン4週間隔筋注製剤群、95%信頼区間）は1.2%（-2.7%、5.1%）と推定され、95%信頼区間の下限（-2.7%）が事前に規定した非劣性マージン-15%を上回ったため、本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性が検証された。[6]

カプラン・マイヤー法による48週後の統合失調症症状の非再発率（二重盲検期）

投与群	例数	非再発率[a]（%）	非再発率の差（95%信頼区間）
本剤群	458	91.2	1.2（-2.7, 5.1）
パリペリドン4週間隔筋注製剤群	490	90.0	

a）カプラン・マイヤー法で推定した48週（336日）後の非再発率



統合失調症症状再発までの期間のカプラン・マイヤー曲線（二重盲検期）

安全性評価対象例 504 例（日本人 52 例を含む）中 210 例（41.7%）に副作用が認められた。その主なものは、体重増加 91 例（18.1%）、アカシジア 20 例（4.0%）、注射部位硬結 14 例（2.8%）、注射部位疼痛 11 例（2.2%）、不安 9 例（1.8%）、振戦 9 例（1.8%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

主としてドパミン D_2 受容体拮抗作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

18.2 薬理作用

パリペリドンパルミチン酸エステルは、活性本体のパリペリドンに加水分解されて薬効を示す。

18.2.1 抗ドパミン作用

ドパミン D_2 受容体拮抗作用を有し、ラットでアポモルヒネ又はアンフェタミンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した[18)、19)]。

18.2.2 抗セロトニン作用

セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した[18)、20)、21)]。

18.2.3 カタレプシー惹起作用

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。また、ラットの中脳辺縁系（側坐核）でのドパミン D_2 受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度であった。なお、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。[19)、22)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：パリペリドンパルミチン酸エステル（Paliperidone Palmitate）

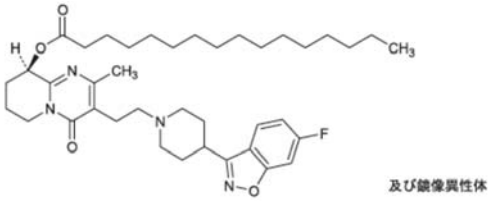
化学名：(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl) piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate

分子式：$C_{39}H_{57}FN_4O_4$

分子量：664.89

性　状：白色の粉末

化学構造式：



分配係数：logP>5（疎水性フラグメント定数より算出）

溶解性：ジクロロメタン　330 mg/mL
（20℃）酢酸エチル　2.8 mg/mL
メタノール　0.35 mg/mL
水　<0.01 mg/mL

22. 包装

〈ゼプリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ〉
0.875 mL［1 シリンジ］
〈ゼプリオン TRI 水懸筋注 263 mg シリンジ〉
1.315 mL［1 シリンジ］
〈ゼプリオン TRI 水懸筋注 350 mg シリンジ〉
1.75 mL［1 シリンジ］
〈ゼプリオン TRI 水懸筋注 525 mg シリンジ〉
2.625 mL［1 シリンジ］

23. 主要文献

1) Hill RC, et al.：J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286
2) 社内資料：パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討
3) 社内資料：リスペリドンのがん原性試験
4) 社内資料：リスペリドンのがん原性試験
5) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル 3 ヵ月製剤の外国人患者における薬物動態の検討（2020 年 9 月承認、CTD2.7.2.2.1）
6) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル 3 ヵ月製剤の国際共同試験成績（2020 年 9 月承認、CTD2.7.2.2.2）
7) 社内資料：パリペリドンの蛋白結合率の検討
8) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの代謝の検討
9) 社内資料：パリペリドンの代謝の検討
10) 社内資料：パリペリドンの代謝酵素の検討
11) 社内資料：パリペリドンの代謝及び排泄の検討
12) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル 3 ヵ月製剤の母集団薬物動態解析（2020 年 9 月承認、CTD2.7.2.3.2）
13) 社内資料：腎機能障害被験者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討
14) Boom S, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2009; 47: 606-616
15) 社内資料：高齢者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討
16) 社内資料：パリペリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討
17) 社内資料：パリペリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討
18) 社内資料：パリペリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用
19) 社内資料：パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用
20) 社内資料：パリペリドンの抗セロトニン作用
21) Megens AAHP, et al.：Drug development research. 1994; 33: 399-412
22) Leysen, J. E., et al.: J. Clin. Psychiatry, 55 (suppl. 5), 5, 1994

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

目次

1.8　添付文書（案）.....2
1.8.1　効能又は効果（案），用法及び用量（案）及びその設定根拠.....2
1.8.1.1　効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）.....2
1.8.1.2　設定根拠.....4
1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....15

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案），用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

1.8.1.1.1　効能又は効果（案）

統合失調症（パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る）

1.8.1.1.2　効能又は効果に関連する注意（案）

本剤の投与開始に際しては，他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 ヵ月以上継続して投与され，安全性・忍容性が確認された，症状が安定している患者に投与すること。[7.1 参照]

1.8.1.1.3　用法及び用量（案）

本剤は，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 ヵ月以上継続して投与され，適切な治療が行われた患者に対し，最終投与の 4 週間後から切り替えて使用する。

通常，成人には，パリペリドンとして，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤最終投与量の 3.5 倍量を，12 週間に 1 回，三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。

1.8.1.1.4　用法及び用量に関連する注意（案）

1）本剤は，下記の投与量で，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤から切り替えて投与すること。本剤はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤により適切に治療され，切替え前のパリペリドン 4 週間隔筋注製剤の少なくとも最後の 2 回が同用量である患者に本剤を投与すること。なお，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤 25 mg からの切替えが可能な本剤の用量はないため，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤 25 mg を投与している患者では本剤を投与しないこと。[5. 参照]

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤投与量 （パリペリドンとして）	本剤投与量 （パリペリドンとして）
25 mg	なし
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

2）軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満）への投与量は，パリペリドンとして 350 mg を超えないこと。［9.2.2，16.6.1 参照］

3）本剤からパリペリドン 4 週間隔筋注製剤へ切替えの際は下記の投与量に従って，本剤の最終投与の 12 週後に投与を開始すること。

本剤投与量 （パリペリドンとして）	パリペリドン 4 週間隔筋注製剤投与量 （パリペリドンとして）
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

4）本剤の即時の用量調節は困難であることから，本剤投与中に症状の悪化が認められた場合や本剤の減量が必要となった場合は，以下のように対応し，本剤で用量調節を行わないこと。[8.1，16.1 参照]

4.1 本剤投与中に症状の悪化が認められた場合は，患者の状態を十分観察し，抗精神病薬の追加が必要となった場合は，本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は，本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行うこと。なお，本剤の主活性代謝物はパリペリドンであるため，リスペリドン若しくはパリペリドン製剤を投与する場合には，過量投与にならないよう，本剤の薬物動態を考慮して投与時期，投与量に十分注意し，患者の状態を十分観察すること。

4.2 本剤の減量が必要となった場合は，本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は，本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行うこと。

5）本剤は持効性製剤であることから，投与中止後も患者の症状を慎重に観察し，副作用等の発現に十分に注意すること。［8.1，16.1 参照］

6）本剤を 12 週間隔以外の投与間隔で投与した場合の有効性及び安全性は確立していないことから，本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。やむを得ず投与間隔が空いた場合に，本剤又はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を再開する場合には，本剤最終投与からの経過期間に基づき以下の投与方法を参考にすること。

6.1 経過期間が 4 ヵ月未満であった場合は，再開前と同用量の本剤を投与する。

6.2 経過期間が 4 ヵ月以上 9 ヵ月以下の場合は，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を用いて再開する。ただし，初回投与時と同じ用量で再開すると血中濃度が高くなるおそれがあることから，過量投与にならないよう，本剤の薬物動態を考慮してパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を用いて以下の投与方法で再開する。

最終投与時の本剤投与量（パリペリドンとして）	再開後のパリペリドン 4 週間隔筋注製剤投与量（三角筋内投与）（パリペリドンとして）		再開後の本剤投与量（パリペリドンとして）
	再開 1 日目	再開 8 日目	再開 8 日目から 4 週間後
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

6.3 経過期間が 9 ヵ月超の場合は，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を用いて初回投与時と同じ用量で投与を再開する。

1.8.1.2　設定根拠

1.8.1.2.1　効能又は効果（案）の設定根拠

統合失調症患者を対象として，R092670-PSY-3011 試験（以下，PSY-3011 試験）にて，パリペリドン 4 週間製剤（以下，PP1M）に対するパリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤 3 カ月製剤（以下，本剤又は PP3M）の非劣性が検証され，統合失調症の維持治療としての有効性が認められた。また，R092670-PSY-3012 試験（以下，PSY-3012 試験）にて，プラセボに対する本剤の優越性が検証され，統合失調症の再発防止効果が認められた。さらに，本剤の投与対象者は，PP1M に対する安全性と忍容性が確認され，症状が安定した患者であることから，本剤が使用されるべき投与対象患者を効能又は効果で明確にすることが適切であると考えた。以上の理由から，本剤の効能又は効果（案）を，「統合失調症（パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る）」とした。以下にこれらの試験の概要を示す。

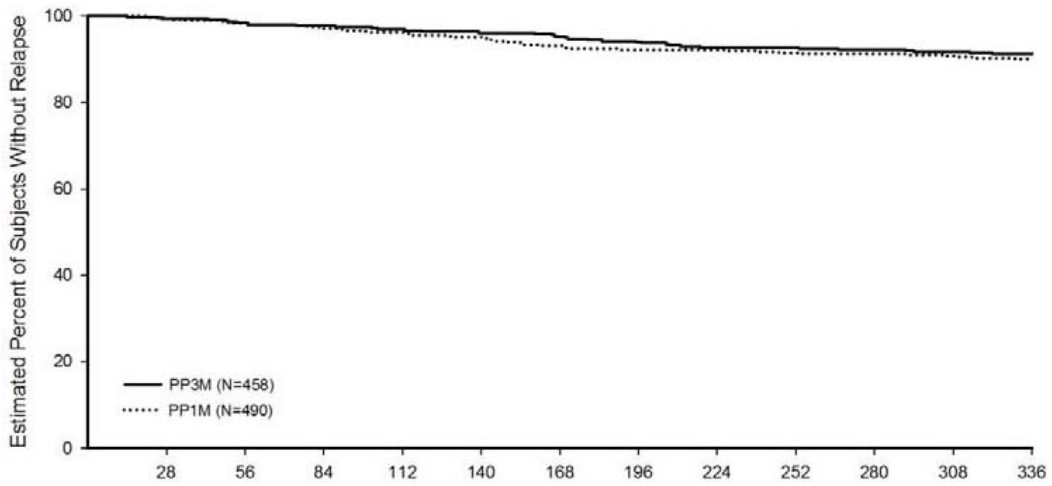
1.8.1.2.1.1　PSY-3011 試験

【2.7.6.3 参照】

国際共同実薬対照二重盲検比較試験により，PP1M を 16 週以上投与され症状が安定した統合失調症患者を対象に，PP1M の有効性に対する本剤の有効性の非劣性を検証した。本治験では，精神疾患の分類と診断の手引き第四版修正版（DSM-IV-TR）の統合失調症の診断基準を満たした成人患者を対象とした。本治験には日本も参加した。

本治験は，最長 3 週間のスクリーニング期，PP1M の可変用量による 17 週間の非盲検期，本剤又は PP1M の固定用量を投与する 48 週間の二重盲検期で構成された。非盲検期には 1429 例が組み入れられ，このうち日本人は 175 例であった。Week 5 及び Week 9 に PP1M の用量を調節できることとし，Week 13 には Week 9 と同じ用量の PP1M を投与した。Week 17 で症状が安定していた被験者 1016 例が，二重盲検期に移行しランダム化された（PP3M 群 504 例，PP1M 群 512 例）。ランダム化された被験者のうち日本人は 108 例（PP3M 群 52 例，PP1M 群 56 例）であった。PP3M 群にランダム化された被験者には，PP1M の最終用量の 3.5 倍に相当する本剤を投与した。

主要評価項目は，Kaplan-Meier 法によって推定した 48 週間の二重盲検期終了時の非再発率であった。Per-protocol 解析対象集団 948 例のうち，PP3M 群の 37 例（8.1%）及び PP1M 群の 45 例（9.2%）が二重盲検期中に再発した。Kaplan-Meier 法により推定した非再発率の投与群間差（PP3M 群 - PP1M 群，95%信頼区間）は 1.2%（-2.7%～5.1%）であった。95%信頼区間の下限（-2.7%）が事前に規定した非劣性マージン-15%を上回ったことから，本剤の PP1M に対する非劣性が検証された（図 1.8-1）。



Number of Subjects Left

Time	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336
PP3M	458	454	441	425	419	406	394	386	372	368	361	353	244
PP1M	490	483	470	454	442	432	416	405	397	384	376	367	223

参照元：2.7.6.3.1.1(2) 図 2.7.6.3.1-2

図 1.8-1 二重盲検期での再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：PSY-3011 試験［Per-protocol 解析対象集団］

二重盲検期中の有害事象の発現割合は，PP3M 群で 67.9%（342/504 例），PP1M 群で 66.4%（340/512 例）であった。発現割合が最も高かった器官別大分類は臨床検査（PP3M 群 28.4%，PP1M 群 29.7%）であった。いずれの有害事象も投与群間で発現割合に 2%以上の差は認められなかった。

二重盲検期中に 4 例が死亡した。その内訳は，PP3M 群 1 例（肝細胞癌），PP1M 群 3 例（各種物質毒性，細菌性髄膜炎，自殺企図）であった。二重盲検期中に PP3M 群の 15 例（3.0%）及び PP1M 群の 13 例（2.5%）に投与中止に至った有害事象が発現した。二重盲検期中に PP3M 群の 26 例（5.2%）及び PP1M 群の 37 例（7.2%）に重篤な有害事象が発現し，これらは主に精神障害に関連する事象であった。

本剤の安全性プロファイルは PP1M と大きな差異はなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

日本人集団では，非日本人集団と比較して有害事象の発現割合が高かったが（二重盲検期：日本人集団 91.7%，非日本人集団 64.2%），治験薬との因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期：日本人集団 38.9%，非日本人集団 41.5%）並びに重症度が中等度及び高度の有害事象（二重盲検期：日本人集団，中等度 PP3M 群 28.8%，PP1M 群 23.2%，高度 PP3M 群 0%，PP1M 群 8.9%；非日本人集団，中等度 PP3M 群 22.8%，PP1M 群 26.1%，高度 PP3M 群 3.8%，PP1M 群 3.9%）の発現割合は非日本人集団と同程度であった。また，日本人集団では注射部位に関連する有害事象の発現割合が非日本人集団よりも高かったが，日本人集団で認められた注射部位に関連する有害事象に高度又は投与中止に至った事象はなかった。また，日本人集団で死亡例は認められなかった。日本人集団と非日本人集団とで臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはないと考えられ，日本人集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった【2.7.4.5.1.4 参照】。

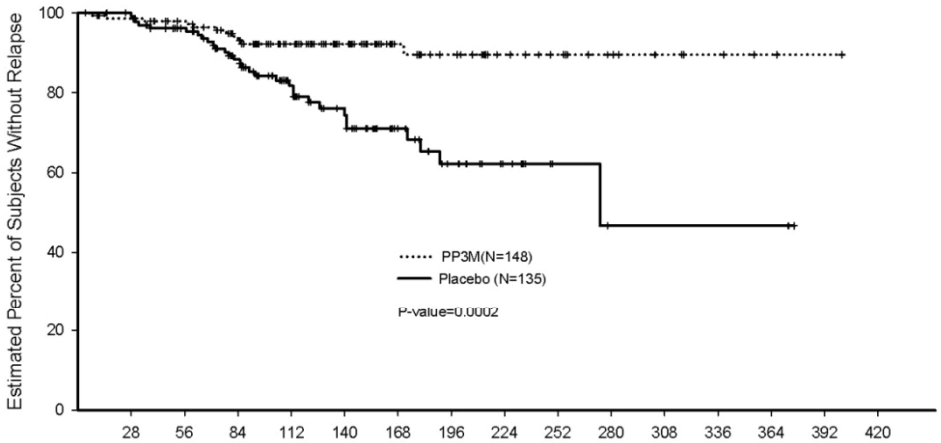
1.8.1.2.1.2　PSY-3012 試験

【2.7.6.2 参照】

ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，治療中止試験により，PP1M を 16 週以上投与され症状が安定した統合失調症患者に対する本剤の有効性を評価した。本治験では，DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たした成人患者を対象とした。

本治験は，最長 3 週間のスクリーニング期，PP1M の可変用量を投与する 17 週間の移行期，本剤の固定用量を投与する 12 週間の維持期，本剤の固定用量又はプラセボを投与する二重盲検期で構成された。移行期には 506 例が組み入れられた。このうち 379 例が維持期に移行し，各被験者に PP1M の最終用量の 3.5 倍に相当する本剤を投与した。二重盲検期に移行した 305 例を PP3M 群又はプラセボ群に 1:1 の比でランダムに割り付け，維持期と同じ用量の本剤又はプラセボを 12 週ごとに投与した。二重盲検期は，症状が再発するまで，投与を中止するまで，又は試験が終了するまでとした。

主要評価項目は二重盲検期のランダム化から最初の再発イベントが発現するまでの期間であった。事前に計画した中間解析により，再発までの期間が PP3M 群で統計学的に有意にプラセボ群よりも長いことが示された（$p < 0.001$，ログランク検定）（図 1.8-2）。本剤の有効性が検証されたことから，本治験を早期に完了した。中間解析と同様に，最終解析でも再発までの期間が PP3M 群で統計学的に有意にプラセボ群よりも長いことが示された（$p<0.001$，ログランク検定）。



Number of Subjects Left

Time	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	392	420
PP3M	148	143	133	104	81	59	35	28	19	15	9	6	4	2	1	0
Placebo	135	131	116	91	61	44	27	18	12	4	2	2	2	0	0	0

参照元：2.7.6.2.1.2 図 2.7.6.2-2

図 1.8-2 二重盲検期での再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：PSY-3012 試験 中間解析［中間解析の二重盲検期 Intent-to-treat 解析対象集団］

二重盲検期中の有害事象の発現割合は，PP3M 群で 61.9%（99/160 例），プラセボ群で 57.9%（84/145 例）であった。このうち，重篤な有害事象の発現割合は，PP3M 群で 2.5%（4/160

例），プラセボ群で 10.3%（15/145 例）であり，死亡は認められなかった。二重盲検期中に投与中止に至った有害事象がプラセボ群の 1 例に発現したが，PP3M 群では発現しなかった。本治験で，統合失調症患者での本剤（175，263，350，又は 525 mg eq.）投与の忍容性は，おおむね良好であった。

1.8.1.2.2　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

PSY-3011 試験では，統合失調症の症状が悪化している被験者が新しい治療を問題なく開始し臨床的安定状態に達するために，PP1M を投与する非盲検期を 17 週間とした。この期間は，各被験者における PP1M の安定した有効性及び忍容性を判断した上で，本剤の至適用量を設定し，本剤を使用開始するための最短期間であると考えた【2.5.6.3.3 参照】。非盲検期に組み入れられた 1429 例のうち，ランダム化の基準を満たさなかったために二重盲検期に移行できなかった被験者は 70 例（5%）であった。本治験の結果，統合失調症患者に PP1M を 17 週間投与した後に本剤の投与へ切り替えたとき，48 週間にわたって本剤の有効性が維持された（1.8.1.2.1.1 参照）。

PSY-3012 試験では，統合失調症患者が新しい治療を問題なく開始し臨床的安定状態に達するために，PP1M を投与する移行期を PSY-3011 試験と同じく 17 週間とした。移行期に組み入れられた 506 例のうち，臨床的な安定性基準を満たさなかったために維持期に移行できなかった被験者は 8 例（2%）であった。本治験の結果，統合失調症患者に PP1M を 17 週間投与した後に本剤の投与へ切り替えたとき，本剤の再発防止効果が認められた（1.8.1.2.1.2 参照）。

さらに，これらの試験では PP1M 投与時に他の抗精神病薬を使用せずに安全性・忍容性が確認された，症状が安定している被験者を本剤の投与対象とした。

なお，臨床試験での PP1M 投与は，1 週間隔で PP1M を投与する導入レジメンを用いたため導入レジメンとそれ以降の PP1M 投与期間（16 週間）を合わせて 17 週であった。一方，リスペリドン持効性懸濁注射液から PP1M へ切り替える際には導入レジメンを行わないことから PP1M の最短の投与期間は 16 週間，経口剤から PP1M へ切り替える際には導入レジメンを行うため 17 週間となる。医療現場の混乱を招かないために，効能又は効果に関連する注意（案）では PP1M の投与期間を 4 カ月以上とした。

1.8.1.2.3　用法及び用量（案）の設定根拠

PP1M の母集団薬物動態モデル【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.7.2.2.4 参照】及び R092670-PSY-1005 試験（以下，PSY-1005 試験）の中間データを用いた血漿中濃度のシミュレーションの結果より，PP1M からの切替え時には PP1M の 3.5 倍の用量で本剤を投与するのが適切と判断し，PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では当該切替え換算比で PP1M から本剤に切り替えた【2.7.2.1.1 参照】。これらの試験結果から，本剤の用法及び用量（案）を「本剤は，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 カ月以上継続して投与され，適切な治療が行われた患者に対し，最終投与の 4 週間後から切り替えて使用する。通常，成人には，パリペリドンとして，パリペリドン 4 週間隔筋注製剤最終投与量の 3.5 倍量を，12 週に 1 回，三角筋又は臀部筋内に筋肉内投与する。」とした。以下にこれらの試験の概要を示す。

1.8.1.2.3.1　PSY-1005 試験

【2.7.1.1.3(5)，2.7.1.2.1，2.7.2.2.1，2.7.6.1 参照】

4 パネル，非盲検，ランダム化，並行群間比較，単回投与試験により，本剤の薬物動態，安全性，及び忍容性を検討した。本治験では，精神疾患の分類と診断の手引き第四版の統合失調症又は統合失調感情障害の診断基準を満たした成人患者を対象とし，325 例に治験薬を投与した。

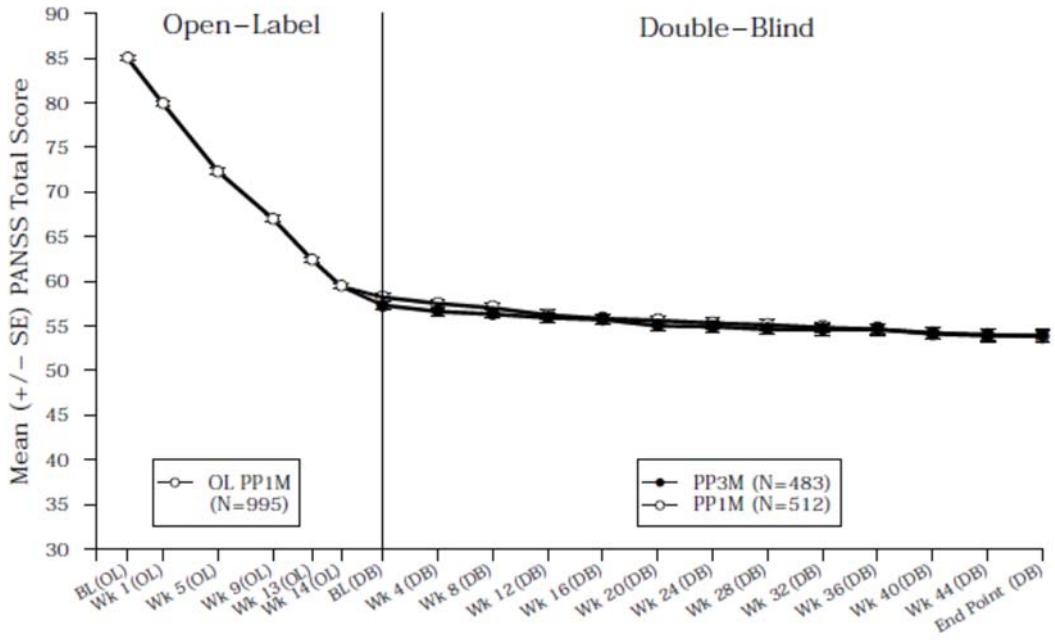
本治験での PP3M 単回投与時の中間データを用いて，定常状態での血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションした結果，PP1M から PP3M への切替え用量比を 1：3.5 としたとき，PP3M 投与時の血漿中パリペリドンのトラフ濃度が PP1M 投与時のトラフ濃度と同程度になると推定された。したがって，PP1M の用量範囲 50～150 mg eq.の 3.5 倍量（175～525 mg eq.）の PP3M を第 III 相試験での用量として選択した。

1.8.1.2.3.2　PSY-3011 試験

【2.7.2.2.3，2.7.3.3.2.1，2.7.6.3 参照】

PP1M 及び PP3M を反復筋肉内投与したときの用量規格化（PP3M：350 mg eq.に規格化，PP1M：100 mg eq.に規格化）した血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，PP1M と PP3M でほぼ同程度であった。

PP1M 投与から 3.5 倍量の本剤投与に切り替えた結果，非再発率を指標として本剤の PP1M に対する非劣性が検証された（1.8.1.2.1.1 参照）。また，二重盲検期終了時の二重盲検期ベースラインからの陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアの平均変化量（SD）は，PP3M 群で-3.5（12.50），PP1M 群で-4.3（11.78）であり，その最小二乗平均値の投与群間差（PP3M 群-PP1M 群，95%信頼区間）は 0.9（-0.61～2.34）であった。PP1M 投与を継続した場合と同様に，PP1M 投与から 3.5 倍量の本剤投与に切り替えた場合にも PANSS 総スコアは良好なレベルを維持した（図 1.8-3）。



参照元：5.3.5.1.2　R092670-PSY-3011 試験　治験総括報告書　Figure 9

図 1.8-3 PANSS 総スコアの平均値（± SE）の推移（LOCF）：PSY-3011 試験
［二重盲検期 Modified Intent-to-treat 解析対象集団］

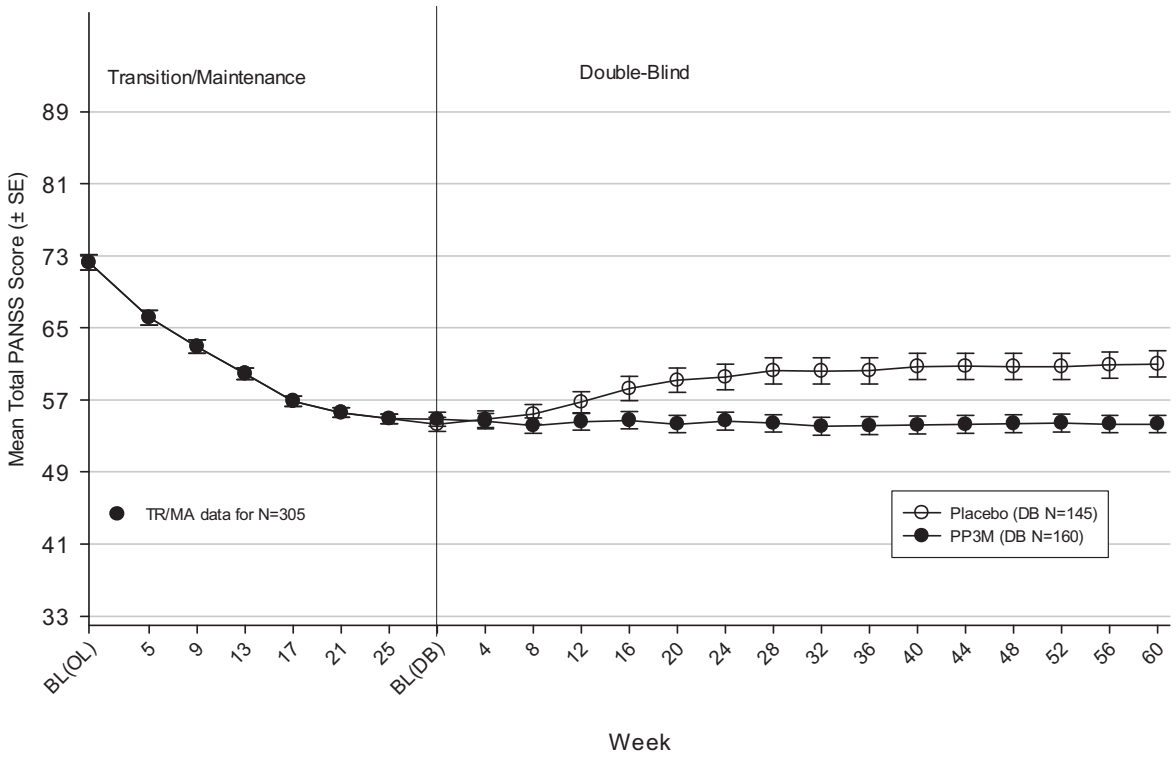
PP1M 投与から 3.5 倍量の本剤投与へ切り替えたときの安全性及び忍容性プロファイルは PP1M 投与を継続したときと大きな差異はなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった。（1.8.1.2.1.1 参照）。

1.8.1.2.3.3　PSY-3012 試験

【2.7.2.2.2，2.7.6.2 参照】

PP3M 263，350，及び 525 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度（維持期及び二重盲検期）は，それぞれ対応する投与量の PP1M 75，100，及び 150 mg eq.を反復投与したとき（移行期）のトラフ濃度と同程度であった。

PP1M 投与から 3.5 倍量の本剤投与に切り替えたとき，PANSS 総スコアは良好なレベルで維持され，本剤の再発防止効果が認められた（1.8.1.2.1.2 参照）。また，PANSS 総スコアの平均値は，PP1M を投与した移行期中に改善し，3.5 倍量の PP3M 投与に切り替えた維持期でも改善した。二重盲検期中，プラセボ群では PANSS 総スコアが悪化に転じたのに対し，PP3M 群での PANSS 総スコアは良好なレベルを維持した（図 1.8-4）。



参照元：2.7.3.3.2.2(3)1)c) 図 2.7.3-14

図 1.8-4 PANSS 総スコアの平均値（± SE）の推移（LOCF）：PSY-3012 試験
［二重盲検期 Intent-to-treat 解析対象集団］

維持期及び二重盲検期を通して確認された PP1M 投与から 3.5 倍量の本剤投与へ切り替えたときの忍容性はおおむね良好であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった（1.8.1.2.1.1 参照）。

1.8.1.2.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1) 用量：パリペリドンとして PP1M の 3.5 倍量を PP3M の用量とすること

PP1M から PP3M への用量切替え比（1：3.5）を用いて実施した PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で PP3M の有効性及び安全性が確認されたことから，本剤の用量を設定した。なお，用量切替え比は，PSY-1005 試験での PP3M 単回投与時の中間データを用いたシミュレーションにより，1：3.5 のときに定常状態での血漿中パリペリドンのトラフ濃度が PP1M 投与時と同程度になると推定されたことから選択した【2.7.2.1.1 参照】。PP1M には 25 mg の製剤があるものの，当該用量から切替えが可能な PP3M の用量はない。

2) 軽度腎機能障害を有する統合失調症患者への投与に関する注意

軽度腎機能障害を有する統合失調症患者に対しては，PP1M 投与中に個々の腎機能に合わせた適切な用量を選択されているので，正常腎機能患者と同じ用量切替え比（PP1M 用量の 3.5 倍）

で PP3M へ切り替えることとした。ただし，軽度腎機能障害を有する患者に対してはパリペリドンとして 350 mg を超えないこととした【2.7.2.3.2 (6)参照】。

3) 用量：PP3M から PP1M への切替えの際の用量

PP1M から PP3M への切替え時の用量と同様に，PP1M と PP3M の用量比が 1：3.5 となるよう用量を設定した。

4) PP3M 投与中の症状の悪化及び本剤の減量が必要となった際の対応

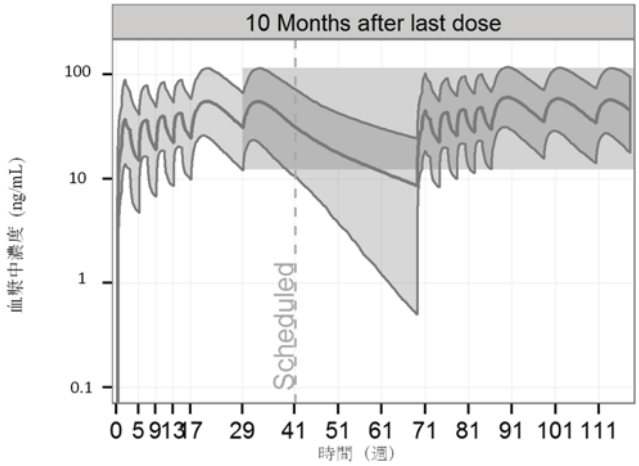
【2.5.6.3.4 参照】

PP3M は持効性製剤であり，一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないこと，投与再開は PP1M で用量を調節し症状が安定した場合のみとする必要があること，また，統合失調症薬物治療ガイドラインで，抗精神病薬の併用治療のリスクとして，総投与量の必要以上の増加，急性又は遅発性の副作用の増加，死亡率の上昇などが挙げられており，PP3M は他の抗精神病薬と併用するべきではない。そこで，本剤投与中に症状の悪化が認められた場合や本剤の減量が必要となった場合の注意喚起を設定した。また，本剤の主活性代謝物はパリペリドンであるため，リスペリドン若しくはパリペリドン製剤の併用又は切替えを行う場合は，パリペリドンとしての承認用法及び用量で投与したときの血漿中リスペリドン及びパリペリドン濃度を超えるような過量投与にならないよう，本剤の薬物動態を考慮して投与時期，投与量に十分注意し，患者の状態を十分観察することとした。

5) 投与中止後も患者の症状を慎重に観察し，副作用等の発現に十分に注意すること

【2.7.2.3.5 参照】

定常状態に達した後に本剤の投与を中断したとき，推定血漿中パリペリドン濃度は緩やかに低下した（図 1.8-5）。PSY-3011 試験の後観察期には PP3M 群の 4 例（0.8%）に本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。本剤は持効性製剤であり，本剤の投与を中止した後も副作用等の発現に注意を要すると考えられたことから，本注意喚起を設定した。



（線：中央値，網掛け：90%予測区間）

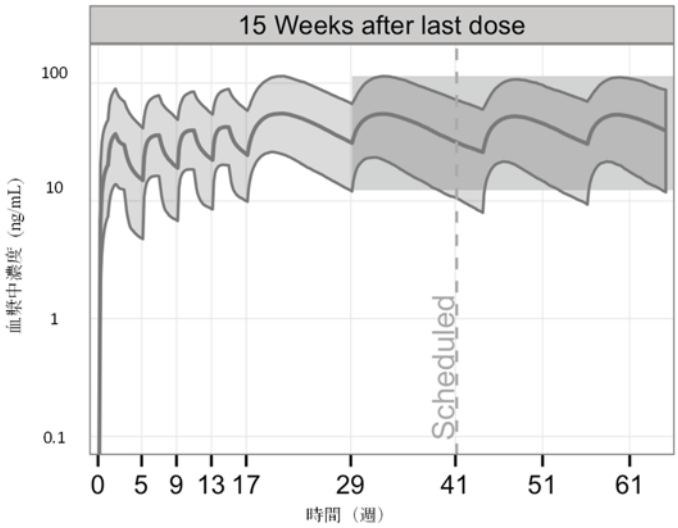
図 1.8-5 PP1M を 17 週投与（初回 150 mg，1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し，その後 150 mg を 4 週間隔で 3 回投与）した後，本剤 525 mg に切り替えて 12 週間隔で反復投与した後，投与間隔が 9 カ月を超えて空いた場合に，PP1M を初回 150 mg，1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し，その後 150 mg を 4 週間隔で 3 回反復投与した後に本剤 525 mg を 12 週間隔で投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

6) 用法及び用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合の再開方法

PP3M は用法及び用量どおりに 12 週間隔で投与することが前提ではあるものの，やむを得ない理由により投与間隔が空いた場合の投与再開の方法を以下に記載するシミュレーションの結果を基に設定した。【2.7.2.3.5 参照】

a) 投与間隔が 3 カ月超～4 カ月未満空いた場合

定常状態到達後に投与間隔が 3 カ月超～4 カ月未満空いた後に同用量の本剤を 12 週間隔で投与したとき，定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されたことから（図 1.8-6），直近の投与から 3 カ月超～4 カ月未満経過した場合には，すぐに本剤を投与し，以降は用法及び用量どおりに投与することが望ましいと考えられる。

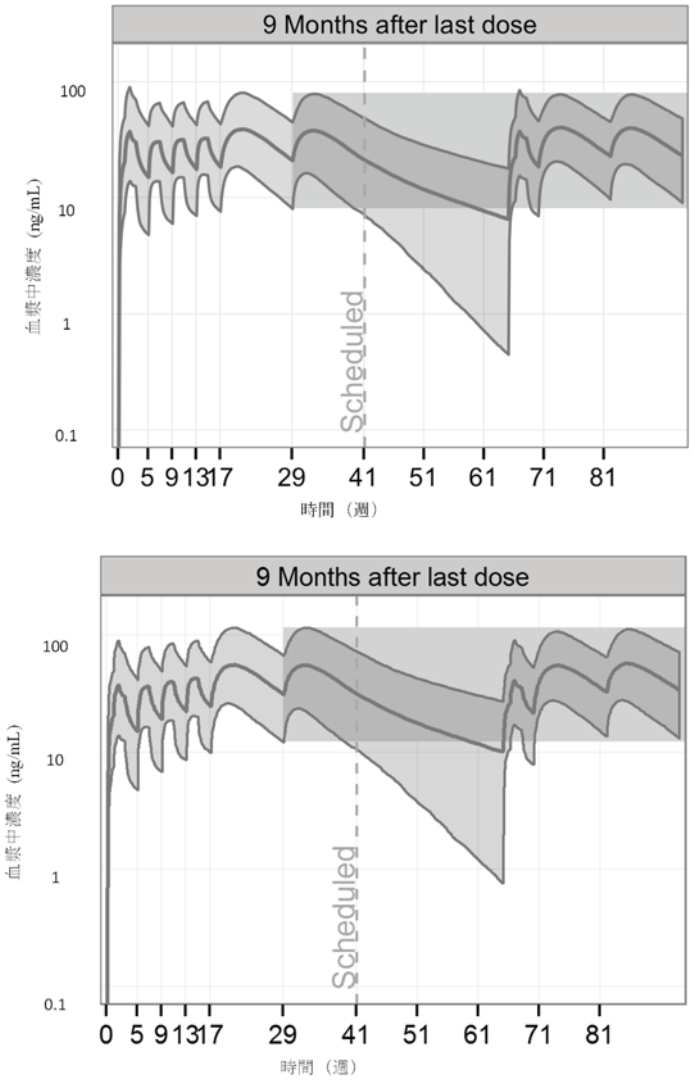


（線：中央値，網掛け：90%予測区間）

図 1.8-6 PP1M を 17 週投与（初回 150 mg，1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し，その後 150 mg を 4 週間隔で 3 回投与）した後，本剤 525 mg に切り替えて 12 週間隔で反復投与した後，投与間隔が 15 週空いた場合に本剤 525 mg を 12 週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

b) 投与間隔が 4 カ月以上 9 カ月以下空いた場合

定常状態到達後に投与間隔が 4～9 カ月空いた後に PP1M を対応する用量（ただし，525 mg の場合は 100 mg）で 1 週間隔 2 回三角筋内投与し，それ以降同用量の本剤を 12 週間隔で投与したとき，定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されたことから（図 1.8-7），直近の投与から 4～9 カ月経過した場合には，まず PP1M を表 1.8-1 に従って 1 週間おきに 2 回投与してから本剤を投与することが望ましいと考えられる。



（線：中央値，網掛け：90%予測区間）

図 1.8-7 PP1M を 17 週投与［初回 150 mg，1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し，その後 100 mg（上図）又は 150 mg（下図）を 4 週間隔で 3 回投与］した後，本剤 350 mg（上図）又は 525 mg（下図）に切り替えて 12 週間隔で反復投与した後，投与間隔が 9 カ月空いた場合に PP1M 100 mg を 1 週間隔で 2 回三角筋内投与した後に本剤 350 mg（上図）又は 525 mg（下図）を 12 週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

表 1.8-1 投与間隔が 4 カ月以上 9 カ月以下空いた場合の再開方法

直近の PP3M 用量	PP1M 用量（三角筋内投与）		PP3M 用量（三角筋又は臀部筋内投与）
	Day 1→	Day 8→	Day 8 の 4 週間後
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

c) 投与間隔が 9 カ月を超えて空いた場合

定常状態到達後に投与間隔が 9 カ月を超えて空いた後に PP1M の用法及び用量で 17 週反復投与した後，本剤を 12 週間隔で投与したとき，定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されたことから（図 1.8-5），直近の投与から 9 カ月を超えて経過した場合は，PP1M をその用法及び用量に従って投与する。PP1M を少なくとも 17 週投与し症状が安定した後，本剤を投与することが望ましいと考えられる。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）を以下に示す。

使用上の注意（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］ 2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強されることがある。］ 2.3 アドレナリン（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）、クロザピンを投与中の患者［10.1 参照］ 2.4 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者 2.5 中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分未満）［9.2.1、16.6.1 参照］	ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書に準じて設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は持効性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がなく、投与中止後も長期間血中濃度が持続するため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。［7.4、7.5、13、16.1 参照］ 8.2 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は、適切な処置を行うこと。 8.3 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 8.4 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 8.5 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［8.7、9.1.6、11.1.9 参照］ 8.6 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［8.7、11.1.10 参照］ 8.7 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8.5 及び 8.6 の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。［8.5、8.6、9.1.6、11.1.9、11.1.10 参照］ 8.8 本剤の投与間隔は 12 週間と長いことから、本剤投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察すること。特に本剤投与開始後早期においては、これまでの受診頻度も踏まえた上で、より慎重に患者の状態を観察すること。	ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書に準じて設定した。 8.1 は，本剤の位置付けとして維持期に使用されることを考慮した記載とした。また，本剤を直接増量，減量する懸念を生じさせる恐れがある記載については適宜変更した。 8.8 については，本剤が 12 週間隔と長い投与間隔で投与する製剤であり，次回投与までの間も患者の状態を観察する必要があり，特に本剤投与開始後早期においては，次回投与まで受診間隔をあけるのではなくこれまでの受診頻度も踏まえた上で，より慎重に患者の状態を観察する必要があるため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者
一過性の血圧降下があらわれることがある。
9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者
QT が延長する可能性がある。
9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者
悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1 参照]
9.1.4 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させるおそれがある。
9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者
症状を悪化させるおそれがある。
9.1.6 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者
血糖値が上昇することがある。[8.5、8.7、11.1.9 参照]
9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
悪性症候群が起こりやすい。[11.1.1 参照]
9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.12 参照]
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 中等度から重度の腎機能障害患者
クレアチニン・クリアランス 50 mL/分未満の腎機能障害患者には投与しないこと。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[2.5 参照]
9.2.2 軽度の腎機能障害患者
クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満の患者への投与量は、パリペリドンとして 350 mg を超えないこと。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]
9.3 肝機能障害患者
肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。[16.6.4 参照]
</td><td>書に準じて設定した。</td></tr>
<tr><td>
10. 相互作用
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アドレナリン
（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）
ボスミン

[2.3 参照]</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。</td><td>アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>クロザピン
クロザリル

[2.3 参照]</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</td></tr>
</table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
</table>
</td><td>ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書に準じて設定した。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用に関しては，本剤が他リスペリドン製剤，パリペリドン製剤よりも長期間血中濃度が持続し薬剤を排除する方法がないことから，治療上やむを得ない場合以外の併用は避けるよう注意喚起することとした。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。	
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	
カルバマゼピン ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。	
QT延長を起こすことが知られている薬剤	QT 延長があらわれるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き併用は避けること。	QT 延長作用が増強するおそれがある。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［8.1参照］

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。［9.1.3、9.1.7参照］

11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.2%）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。

11.1.5 肝機能障害（0.6%）**、黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［9.3参照］

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 不整脈

不整脈、心房細動（頻度不明）、心室性期外収縮（0.4%）等があらわれることがある。

11.1.8 脳血管障害（頻度不明）

11.1.9 高血糖（0.2%）**、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**（頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.5、8.7、9.1.6参照］

11.1.10 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認めら

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の事象については，ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書及びCCDSに準じて設定した。また，発現頻度については，PSY-3011試験に基づき設定した。

なお，下線部の事象は，ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書には記載されていないが，PSY-3011試験で発現しており，CCDS及び親化合物であるリスペリドン製剤の国内添付文書に記載されていることから，本剤の副作用として設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

れた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.6、8.7 参照]

11.1.11 無顆粒球症（頻度不明）**、白血球減少**（0.4%）

11.1.12 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.8 参照]

11.1.13 持続勃起症（頻度不明）

α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがある。

11.1.14 アナフィラキシー（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、過去に経口パリペリドン又は経口リスペリドンで忍容性が確認されている場合でも、アナフィラキシーを起こした症例が報告されている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎、気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、腟感染、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫
血液及びリンパ系障害		血小板減少症	白血球数増加、好酸球数増加、ヘモグロビン減少、貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好塩基球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加
免疫系障害			過敏症、季節性アレルギー
内分泌障害		高プロラクチン血症	
代謝及び栄養障害		血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、食欲亢進、血中コレステロール増加、トリグリセリド増加、インスリン C ペプチド増加、食欲減退、糖尿病、高脂血症	多飲症、低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常
精神障害	不安、統合失調症の悪化	落ち着きのなさ、攻撃性、うつ病、幻覚、睡眠障害、自殺念慮	不眠症、精神症状、幻聴、妄想、激越、自殺既遂、抑うつ気分、初期不眠症、被害妄想、身体妄想、悪夢、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図、睡眠時遊行症
神経系障害	アカシジア、振戦	運動緩慢、ジスキネジア、パーキンソニズム、傾眠、体位性めまい、錐体外路障害、頭痛、筋緊張亢進、パーキンソン歩行	ジストニー、痙攣、浮動性めまい、感覚鈍麻、鎮静、構語障害、構音障害、頭部動揺、失神、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害（舌の麻痺等）
眼障害		霧視	眼球回転運動、結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳痛、耳鳴、耳管障害
心臓障害		心電図異常、頻脈、心電図 QT 延長、洞性徐脈、洞性頻脈	徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性不整脈、房室ブロック、左脚ブロック、心電図 QT 補正間隔延長、心拍数増加
血管障害		高血圧	起立性低血圧、低血圧、虚血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患
胃腸障害		流涎過多、便秘、下痢、嚥下障害、悪心	嘔吐、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛、鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齲歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害	ALT 増加	AST 増加、肝機能検査異常、LDH 増加、γ-GTP 増加	血中ビリルビン増加、ALP 増加、脂肪肝

使用上の注意（案）				設定根拠
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	発疹、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹、皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹	
筋骨格系及び結合組織障害	筋固縮	四肢痛、筋骨格硬直	筋骨格痛、背部痛、頚部痛、関節痛、筋痙縮、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛、筋拘縮、斜頚	
腎及び尿路障害			尿潜血、排尿困難、神経因性膀胱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿	
生殖系及び乳房障害	無月経、不規則月経	月経障害、乳汁漏出症、月経遅延、乳房痛、女性化乳房、乳房分泌、月経困難症、勃起不全	射精障害、性機能不全、前立腺炎	
全身障害及び投与局所様態	注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹	注射部位紅斑、疲労、無力症、注射部位そう痒感、易刺激性、末梢性浮腫	注射部位熱感、倦怠感、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫、口渇、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、不快感	
臨床検査	体重増加、体重減少	血中クレアチニン増加	CK 増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加、血中尿酸増加、血中尿素減少、尿中ウロビリン陽性	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	
13. 過量投与 13.1 徴候、症状 過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐体外路症状等である。また、経口パリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。[8.1 参照] 13.2 処置 処置に際しては、本剤が持効性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。[8.1 参照]				ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書に準じて設定した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。 14.1.2 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。 14.1.3 シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを 15 秒以上激しく振盪し、確実に懸濁させた後、5 分以内に本剤を投与すること。なお、5 分以上経過した場合は、再度振盪すること。適切な血中濃度が得られないおそれがある。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。適切な血中濃度が得られないおそれがある。 三角筋内へ投与時：体重 90 kg 未満の場合：22 G、針の長さ 1 インチ（25 mm）／体重 90 kg 以上の場合：22 G、針の長さ 1½インチ（38 mm） 臀部筋内へ投与時：22G、針の長さ 1½インチ（38 mm） 14.2.2 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、他の筋肉内、皮下に投与しないこと。また、静脈内には絶対に投与しないこと。 14.2.3 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。 14.2.4 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。 14.2.5 注射部位をもまないように患者に指示すること。 14.2.6 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。				ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書に準じて設定した。 14.1.3 投与前の振盪については，本剤の特性を踏まえ，ゼプリオン水懸筋注シリンジよりも長く激しく行う必要があるため注意喚起を設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 パリペリドン 4 週間製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 15.1.3 α_1 アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、				ゼプリオン水懸筋注シリンジの添付文書に準じて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 **15.2 非臨床試験に基づく情報** 15.2.1 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。 15.2.2 パリペリドン 4 週間製剤を 10、30 及び 60 mg/kg/月で 1 ヵ月に 1 回、ラットに 24 ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では 10 mg/kg/月以上で、雄では 30 mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日でマウスに 18 ヵ月間、ラットに 25 ヵ月間経口投与したがん原性試験において、0.63 mg/kg/日以上で乳腺腫瘍（マウス、ラット）、2.5 mg/kg/日以上で下垂体腫瘍（マウス）及び膵臓内分泌部腫瘍（ラット）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。	

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

パリペリドンパルミチン酸エステルは，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 23 年 9 月 22 日付薬食審査発 0922 第 1 号）により「国際一般名（INN）に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称（JAN）」に公示された。

JAN:（日本名）パリペリドンパルミチン酸エステル
　　（英　名）Paliperidone Palmitate

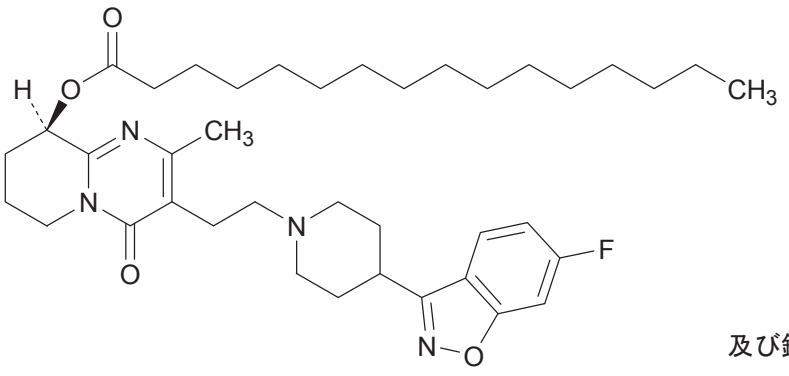
化学名：
（日本名）
パルミチン酸(9*RS*)-3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}-2-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-9-イル

（英名）
(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate

1.9.2　INN

paliperidone
(Recommended INN List 45, WHO Drug Information, p.48, Vol.15, No.1, 2001 に収載)

1.9.3　構造式

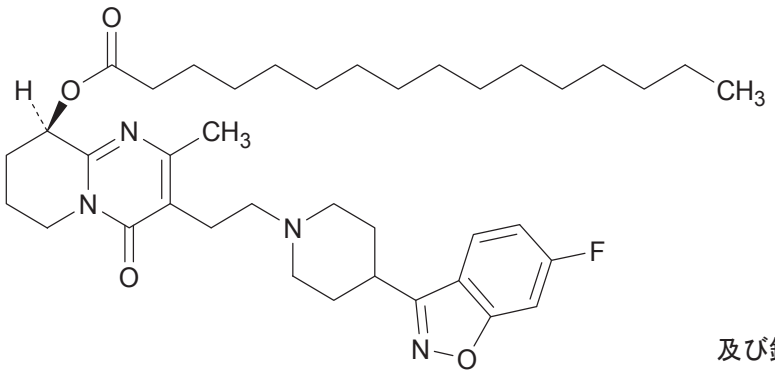


及び鏡像異性体

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

【現行】

化学名・別名	パルミチン酸(9*RS*)-3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}-2-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4*H*-ピリド[1,2-α]ピリミジン-9-イル　（パリペリドンパルミチン酸エステル及びその製剤）
構造式	及び鏡像異性体
効能・効果	統合失調症
用法・用量	通常、成人にはパリペリドンとして初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。
劇薬等の指定	原薬及び製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	製剤：ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ ［1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 39 mg（パリペリドンとして 25 mg）含有］ ゼプリオン水懸筋注 50mg シリンジ ［1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 78 mg（パリペリドンとして 50 mg）含有］ ゼプリオン水懸筋注 75mg シリンジ ［1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 117 mg（パリペリドンとして 75 mg）含有］ ゼプリオン水懸筋注 100mg シリンジ ［1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg（パリペリドンとして 100 mg）含有］ ゼプリオン水懸筋注 150mg シリンジ ［1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 234 mg（パリペリドンとして 150 mg）含有］

毒性

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量（mg eq/kg[a)]）
ラット	筋肉内	♂♀：＞160[b)]
ミニブタ	筋肉内	♂：＞20

a) パリペリドンパルミチン酸エステルの用量はパリペリドン当量として表記
b) ラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験の初回投与時の結果に基づく

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 （mg eq/kg/月 a)）	主な所見
ラット	3 カ月間 筋肉内	♂♀	0, 20, 80, 160	20：総摂餌量↑(♀) 20≦：眼瞼下垂, 投与部位の硬化, 体重↑(♀), 赤血球↓(♀), ヘモグロビン↓(♀), ヘマトクリット↓(♀), 網状赤血球↓(♀), K↑(♀), Ca↑(♀), トリグリセリド↑(♀), Cl↓(♀), Na↓(♀), ALP↓(♀), AST↓(♀), 内腸骨リンパ節重量↑(♀), 副腎重量↓(♀), 投与部位に粉状沈着物, 乳腺刺激(♀), 投与部位の肉芽腫性炎症(組織球浸潤が主体), 前立腺背側葉の炎症(♂), 偽妊娠(♀), 乳腺発達(♀), 乳腺過形成変化(♀) 80：総摂餌量↑(♀) 80≦：鎮静, 体重↓(♂), 体重増加量↓(♂), 総摂餌量↓(♂), グルコース↓, 尿素窒素↓(♂), 内腸骨リンパ節の色素沈着マクロファージ増加(♀), 乳腺の雌性化(♂) 160：死亡(♀, 20 例中 1 例)[b)], 投与部位皮下の白色点, 赤血球↓(♂), 白血球↓(♂), リンパ球↓(♂), 好塩基球↓(♂), 血小板↑(♀), K↓(♂), 無機リン↓(♂), AST↓(♂), Cl↑(♂), クレアチニン↑(♂), 扁平上皮細胞↑(♀), 内腸骨リンパ節重量↑(♂), 内腸骨リンパ節の色素沈着マクロファージ増加(♂)
ミニブタ	3 カ月間 筋肉内	♂	0, 5, 20	5≦：自発運動の低下, 振戦, 皮下組織, 脂肪, 筋組織に被験物質の沈着, 投与部位の線維性組織球増殖, 限局性又は多巣性慢性炎症, 肉芽腫形成 20：流涎, 強迫行動, 赤血球↓[c)], ヘモグロビン↓[c)], ヘマトクリット↓[c)], 白血球↑[c)], 好中球↑[c)], 単球↑[c)]

a) パリペリドンパルミチン酸エステルの用量はパリペリドン当量として表記
b) 試験 2 日目に死亡，死因は重度の炎症が生じた投与部位からの出血による貧血であると考えられた
c) 一過性

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）353 例／492 例＝71.7% ［国内第 I/II 相試験（PALM-JPN-2 試験及び PALM-JPN-3 試験），アジア共同第 III 相試験（PALM-JPN-4 試験）及び国内第 III 相試験（PALM-JPN-5 試験）］ 副作用の種類　例数　臨床検査値異常の種類　例数 注射部位疼痛　72　血中プロラクチン増加　132 注射部位硬結　52　体重増加　23 不眠症　32　アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 精神症状　29　8 アカシジア　25　体重減少　7 錐体外路障害　21　白血球数増加　7 等
会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：輸入

【変更】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	本剤は、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液（4 週間製剤）で症状が安定した患者に対し切り替えて使用する。 パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液（4 週間製剤）最終投与の 4 週後に、本剤をパリペリドンとして 3.5 倍量、三角筋又は臀部筋内に初回投与する。その後は 3 ヵ月に 1 回投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 175 mg から 525 mg の範囲で適宜増減する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤：ゼプリオン TRI 水懸筋注 175mg シリンジ [1 シリンジ中　パリペリドンパルミチン酸エステル 273 mg（パリペリドンとして 175 mg）含有] ゼプリオン TRI 水懸筋注 263mg シリンジ [1 シリンジ中　パリペリドンパルミチン酸エステル 410 mg（パリペリドンとして 263 mg）含有] ゼプリオン TRI 水懸筋注 350 mg シリンジ [1 シリンジ中　パリペリドンパルミチン酸エステル 546 mg（パリペリドンとして 350 mg）含有] ゼプリオン TRI 水懸筋注 525mg シリンジ [1 シリンジ中　パリペリドンパルミチン酸エステル 819 mg（パリペリドンとして 525 mg）含有]

毒性

単回投与毒性

動物種	被験物質 a)	投与経路	概略の致死量（mg eq./kg） b)
ラット	PP1M	筋肉内	♂♀：＞160 c)
ミニブタ	PP1M	筋肉内	♂：＞20

a) PP3M（パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤）の有効成分は PP1M（パリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤）と同一であることから，PP1M の単回投与時の結果を掲載
b) パリペリドンパルミチン酸エステルの用量はパリペリドン当量として表記
c) PP1M のラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験の初回投与時の結果に基づく

局所刺激性（PP3M と PP1M の比較試験）

動物種	被験物質 a)	投与期間 投与経路	性別	投与量 （mg eq./kg） b)	主な所見
ミニブタ	PP3M	単回 筋肉内	♂	0（0.9 %生理食塩液）， 0（プラセボ）， 17.5，70	17.5：死亡例なし 自発運動↓，振戦，流涎，強迫行動，不正咬合，限局性腫脹，投与部位の慢性炎症 70：死亡例なし 自発運動↓，振戦，流涎，強迫行動，不正咬合，体重/体重増加量↑，摂餌量↓，投与部位の慢性炎症
	PP1M	1 カ月ごとに 1 回（計 3 回） 筋肉内	♂	0（0.9 %生理食塩液）， 0（プラセボ）， 5，20	5：死亡例なし 自発運動↓，投与部位の慢性炎症 20：死亡例なし 自発運動↓，振戦，流涎，強迫行動，不正咬合，体重/体重増加量↑，摂餌量↓，投与部位の慢性炎症

a) PP3M：パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤
PP1M：PP3M と有効成分が同一のパリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤
b) パリペリドンパルミチン酸エステルの用量はパリペリドン当量として表記

副作用

副作用発現率　210 例／504 例＝41.7%［国際共同第 III 相試験（PSY-3011 試験）］

副作用の種類	例数
体重増加	91 例
アカシジア	20 例
注射部位硬結	14 例
注射部位疼痛	11 例
不安	9 例
振戦	9 例
	等

会社

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.P	drug product	社内資料	評価資料
3.2.A	appendices	社内資料	評価資料
3.3 参考文献			
3.3	literature references	参考文献を添付	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	12-Week local tolerance study of 2 paliperidone palmitate long acting injectable formulations in the minipig.	ヤンセンファーマ社内資料 TOX8249	評価資料
4.2.3.6.2	12-Week Local tolerance study of 2 Paliperidone Palmitate Long Acting Injectable Formulations in the Minipig.	ヤンセンファーマ社内資料 TOX10172	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
	該当資料なし		
4.3 参考文献			
4.3.1 薬理試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
	該当資料なし		
4.3.2 薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.3.3 毒性試験			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of RO76477 and RO92670 in Human Heparin Plasma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：BA192	参考資料
5.3.1.4.2	Validation of a Method for the Determination of Paliperidone in Human Plasma Samples	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：BA10294	評価資料
5.3.1.4.3	Validation (Partial) of an LC-MS/MS Method for the Determination of JNJ-16232411 in Human Heparin Plasma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：BA1113 (SH08-J01-TR179)	参考資料
5.3.1.4.4	Validation of a Method for the Determination of Paliperidone Enantiomers in Human Plasma Samples	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：BA10290	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.2.1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation in Subjects With Schizophrenia	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：RO92670PSY1005	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of RO92670 (Paliperidone Palmitate) 3-Month Formulation	ヤンセンファーマ社内資料 REP-1-JAN-PAL-PMX-1	評価資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2.1	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Two Intramuscular Formulations of Paliperidone Palmitate in Study RO92670-PSY-3012	ヤンセンファーマ社内資料 REP-PKPD-1-JAN-PAL-PMX-1	参考資料
5.3.4.2.2	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Two Intramuscular Formulations of Paliperidone Palmitate in Study RO92670-PSY-3011	ヤンセンファーマ社内資料 REP-PKPD3011-1-JAN-PAL-PMX-1	評価資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.1	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Relapse Prevention Study of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for the Treatment of Subjects With Schizophrenia	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3012	評価資料
5.3.5.1.2-1	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Non-inferiority Study of Paliperidone Palmitate 3 Month and 1 Month Formulations for the Treatment of Subjects with Schizophrenia	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3011	評価資料
5.3.5.1.2-2	Addendum to Clinical Study Report R092670PSY3011 Follow-up Phase	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3011	評価資料
5.3.5.1.2-3	Subgroup Analysis Report for Study R092670PSY3011 for Japan	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3011	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
	該当資料なし		
5.3.5.4 その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	Supplemental Report of Patient and Physician Preference Study	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3011 R092670PSY3012	評価資料
5.3.5.4.2	CTD用帳票（PSY-1005試験，PSY-3012試験，PSY-3011試験）	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料
5.3.5.4.3	PP3Mの国内選好度調査結果報告書	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.3	PP1M及びPP3Mの市販後に報告された重篤な有害事象一覧	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録			
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表			
5.3.7.1.1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3012	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.5.1.2に関する患者データー覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3011	評価資料
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表			
5.3.7.2.1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3012	評価資料
5.3.7.2.2	5.3.5.1.2に関する患者データー覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： R092670PSY3011	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.3.1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670PSY3012	評価資料
5.3.7.3.2	5.3.5.1.2に関する患者データー覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670PSY3011	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表			
5.3.7.4.1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670PSY3012	評価資料
5.3.7.4.2	5.3.5.1.2に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670PSY3011	評価資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図			
	該当資料なし		
5.4 参考文献			
5.4.1	参考文献	参考文献一覧表及び参考文献を添付	参考資料