

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TREVICTA® 175 mg Depot-Injektionssuspension
 TREVICTA® 263 mg Depot-Injektionssuspension
 TREVICTA® 350 mg Depot-Injektionssuspension
 TREVICTA® 525 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

175 mg Depot-Injektionssuspension
 Jede Fertigspritze enthält 273 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 175 mg Paliperidon.

263 mg Depot-Injektionssuspension
 Jede Fertigspritze enthält 410 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 263 mg Paliperidon.

350 mg Depot-Injektionssuspension
 Jede Fertigspritze enthält 546 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 350 mg Paliperidon.

525 mg Depot-Injektionssuspension
 Jede Fertigspritze enthält 819 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 525 mg Paliperidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension.
 Die Suspension ist weiß bis gebrochen weiß. Die Suspension hat einen neutralen pH-Wert (ca. 7,0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TREVICTA, eine 3-Monats-Injektion, wird zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen angewendet, die klinisch stabil auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat eingestellt sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Patienten, die stabil auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat eingestellt sind (vorzugsweise seit vier Monaten oder länger) und keine Dosisanpassung mehr benötigen, können auf TREVICTA umgestellt werden.

Mit TREVICTA soll anstelle der nächsten vorgesehenen Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat (\pm 7 Tage) begonnen werden. Die TREVICTA-Dosis soll auf der vorherigen Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat basieren, wobei die 3,5-fach höhere Dosis angewendet werden soll, wie folgender Tabelle zu entnehmen:

TREVICTA-Dosen für Patienten, die stabil auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat eingestellt sind

Letzte Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat	Einstellung auf TREVICTA mit folgender Dosis
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Es gibt für die 25-mg-Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat keine entsprechende TREVICTA-Dosis, da dazu keine Daten vorliegen.

Nach der ersten TREVICTA-Dosis soll TREVICTA einmal alle 3 Monate (\pm 2 Wochen, siehe Abschnitt Ausgelassene Dosen) als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Falls erforderlich, kann innerhalb des Bereichs von 175 mg bis 525 mg alle 3 Monate eine schrittweise Dosisanpassung vorgenommen werden, basierend auf der individuellen Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit beim Patienten. Aufgrund der langen Wirkdauer von TREVICTA kann das Ansprechen auf eine geänderte Dosis erst nach einigen Monaten klinisch erkennbar sein (siehe Abschnitt 5.2). Wenn der Patient symptomatisch bleibt, soll er gemäß klinischer Praxis behandelt werden.

Umstellung von anderen Antipsychotika
 TREVICTA darf nur bei Patienten angewendet werden, die stabil auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat eingestellt sind – vorzugsweise seit vier Monaten oder länger.

Umstellung von TREVICTA auf andere Antipsychotika
 Nach dem Absetzen von TREVICTA ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung zu berücksichtigen.

Umstellung von TREVICTA auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat
 Bei der Umstellung von TREVICTA auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat ist die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat zum Zeitpunkt der nächsten geplanten TREVICTA-Dosis in einer 3,5-fach geringeren Dosis, wie in der folgenden Tabelle aufgeführt, anzuwenden. Die in der Produkt-

information der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat beschriebene Initialdosis ist nicht erforderlich. Die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat ist dann entsprechend der Produktinformation in monatlichen Abständen anzuwenden.

Dosen der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat für die Umstellung von Patienten von TREVICTA

Letzte Dosis von TREVICTA	Anfangsdosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat 3 Monate später
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Umstellung von TREVICTA auf täglich einzunehmende Paliperidon-Retardtabletten

Bei der Umstellung von TREVICTA auf Paliperidon-Retardtabletten ist mit der Einnahme der Paliperidon-Retardtabletten 3 Monate nach der letzten TREVICTA-Dosis zu beginnen und die Behandlung mit Paliperidon-Retardtabletten wie in der unten stehenden Tabelle aufgeführt fortzusetzen. Die Tabelle zeigt empfohlene Umstellungsregime, damit Patienten, die zuvor stabil auf verschiedene TREVICTA-Dosen eingestellt waren, mit Paliperidon-Retardtabletten eine vergleichbare Paliperidon-Exposition erreichen.

Ausgelassene Dosen

Dosierungsfenster

TREVICTA soll einmal alle 3 Monate injiziert werden. Um ein Auslassen von Dosen zu vermeiden, kann dem Patienten die Injektion bis zu 2 Wochen vor oder nach dem 3-Monatszeitpunkt verabreicht werden.

Siehe Tabellen auf Seite 2.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten > 65 Jahren ist nicht erwiesen.

Die empfohlene TREVICTA-Dosierung für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion entspricht im Allgemeinen der Dosierung für jüngere erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da bei älteren

Dosen der Paliperidon-Retardtabletten für die Umstellung von Patienten von TREVICTA*

Letzte TREVICTA-Dosis (Woche 0)	Woche nach der letzten TREVICTA-Dosis		
	Woche 12 bis einschließlich Woche 18	Woche 19 bis einschließlich Woche 24	Ab Woche 25 und darüber hinaus
	Tägliche Dosis Paliperidon-Retardtabletten		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Alle Dosen der einmal täglichen Paliperidon-Retardtabletten sollen individuell auf jeden Patienten abgestimmt werden, unter Berücksichtigung von Variablen wie Umstellungsgrund, Ansprechen auf die bisherige Paliperidon-Behandlung, Schwere der psychotischen Symptome und/oder Nebenwirkungsneigung.

Ausgelassene Dosen

Wenn durch das Auslassen der geplanten Dosis seit der letzten Injektion folgende Zeit vergangen ist	Maßnahme
> 3½ Monate bis zu 4 Monate	Die Injektion soll schnellstmöglich verabreicht und danach das 3-monatige Injektionsschema aufgenommen werden.
4 Monate bis 9 Monate	Das in der folgenden Tabelle empfohlene Regime zur Wiederaufnahme der Therapie ist anzuwenden.
> 9 Monate	Die Behandlung ist mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat wie in der Produktinformation beschrieben wieder aufzunehmen. Die TREVICTA-Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn der Patient vorzugsweise für vier Monate oder länger stabil auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat eingestellt ist.

Empfohlenes Regime zur Wiederaufnahme der Therapie nach einem 4- bis 9-monatigen Auslassen von TREVICTA

Bei der letzten TREVICTA-Dosis von	Anwendung von zwei Dosen der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat im Abstand von einer Woche (in den Deltamuskel)		Danach Anwendung von TREVICTA (in den Delta- oder Glutealmuskel)
	Tag 1	Tag 8	1 Monat nach Tag 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 Siehe auch *Die folgenden Informationen sind für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt* (am Ende der Packungsbeilage) für die Auswahl der Kanüle für die deltoideale Injektion basierend auf dem Körpergewicht.

Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegen kann, siehe *Einschränkung der Nierenfunktion* für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Einschränkung der Nierenfunktion

TREVICTA wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \geq 50 bis $<$ 80 ml/min) sollte die Dosis angepasst und der Patient mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat stabilisiert und dann auf TREVICTA umgestellt werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $<$ 50 ml/min) wird die Anwendung von TREVICTA nicht empfohlen.

Einschränkung der Leberfunktion

TREVICTA wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Basierend auf den Erfahrungswerten für orales Paliperidon ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion keine Anpassung der Dosis erforderlich. Da Paliperidon bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TREVICTA bei Kindern und Jugendlichen $<$ 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

TREVICTA ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es darf nicht auf andere Arten angewendet werden. Jede Injektion darf nur von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden, die die Gesamtdosis als Einzelinjektion verabreicht. Es ist langsam und tief in den Delta- oder Glutealmuskel zu injizieren. Ein Wechsel von gluteal zu deltoideal (und umgekehrt) sollte bei Beschwerden am Verabreichungsort für künftige Injektionen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

TREVICTA darf nur mit den in der Packung mitgelieferten dünnwandigen Kanülen verabreicht werden. Kanülen aus der Packung der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat oder andere im Handel erhältliche Kanülen dürfen bei der Anwendung von TREVICTA nicht verwendet werden (siehe *Die folgenden Informationen sind für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt* am Ende der Packungsbeilage).

Vor der Anwendung ist der Inhalt der Fertigspritze auf Fremdstoffe und Verfärbungen visuell zu untersuchen. **Es ist wichtig, dass die Fertigspritze mit der Spitze nach oben zeigend und mit einer lockeren Bewegung aus dem Handgelenk für mindestens 15 Sekunden kräftig geschüttelt wird, um eine homogene Suspension zu erhalten. TREVICTA ist innerhalb von 5 Minuten nach dem Schütteln anzuwenden.** Wenn mehr als 5 Minuten vor der Injektion vergangen sind, muss erneut kräftig für mindestens 15 Sekunden geschüttelt werden, um das Arzneimittel zu

resuspendieren (siehe *Die folgenden Informationen sind für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt* am Ende der Packungsbeilage).

Verabreichung in den Deltamuskel

Die geeignete Kanüle für die Verabreichung von TREVICTA in den Deltamuskel richtet sich nach dem Gewicht des Patienten.

- Für Patienten \geq 90 kg ist die dünnwandige 1½ Zoll, 22-Gauge-Kanüle (0,72 mm \times 38,1 mm) zu verwenden.
- Für Patienten $<$ 90 kg ist die dünnwandige 1 Zoll, 22-Gauge-Kanüle (0,72 mm \times 25,4 mm) zu verwenden.

Die Verabreichung sollte in die Mitte des Deltamuskels erfolgen. Deltoideale Injektionen sollten abwechselnd in beide Deltamuskeln erfolgen.

Verabreichung in den Glutealmuskel

Für die Verabreichung von TREVICTA in den Glutealmuskel ist unabhängig vom Körpergewicht die dünnwandige 1½ Zoll, 22-Gauge-Kanüle (0,72 mm \times 38,1 mm) zu verwenden. Die Verabreichung sollte in den oberen äußeren Quadranten des Glutealbereichs erfolgen. Gluteale Injektionen sollten abwechselnd in beide Glutealmuskeln erfolgen.

Unvollständige Verabreichung

Zur Vermeidung einer unvollständigen Verabreichung von TREVICTA muss die Fertigspritze für mindestens 15 Sekunden innerhalb von 5 Minuten vor der Anwendung kräftig geschüttelt werden, um eine homogene Suspension zu erhalten (siehe *Die folgenden Informationen sind für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt* am Ende der Packungsbeilage).

Wenn dennoch eine unvollständige Dosis injiziert wurde, soll die in der Fertigspritze verbliebene Dosis nicht nachträglich injiziert werden und es soll keine weitere Dosis injiziert werden, weil die Abschätzung der Menge der tatsächlich verabreichten Dosis schwierig ist. Der Patient ist bis zur nächsten geplanten 3-monatlichen Injektion von TREVICTA engmaschig zu überwachen und gemäß klinischem Bild zu behandeln.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Patienten, die sich in einem akuten erregten oder hochgradig psychotischen Zustand befinden

TREVICTA soll nicht zur Behandlung von akut erregten oder hochgradig psychotischen Zuständen eingesetzt werden, wenn eine unmittelbare Symptomkontrolle erforderlich ist.

QT-Intervall

Vorsicht ist geboten, wenn Paliperidon Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen und mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese verordnet wird sowie auch bei der gleichzeitigen Anwendung

mit anderen Arzneimitteln, von denen angenommen wird, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Malignes neuroleptisches Syndrom

In Verbindung mit Paliperidon wurde über ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) berichtet, das durch Hyperthermie, Muskelsteifheit, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche klinische Anzeichen können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. Wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, soll Paliperidon abgesetzt werden. Die lange Wirkdauer von TREVICTA ist zu berücksichtigen.

Tardive Dyskinesien

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften wurden mit der Induktion von tardiven Dyskinesien in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche, rhythmische Bewegungen vor allem der Zunge und/oder des Gesichts charakterisiert sind. Wenn Anzeichen oder Symptome von tardiven Dyskinesien auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Paliperidon, in Betracht gezogen werden. Die lange Wirkdauer von TREVICTA ist zu berücksichtigen.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Paliperidon berichtet. Patienten mit einer klinisch signifikant niedrigen Leukozytenzahl in der Vorgeschichte oder einer Arzneimittel-induzierten Leukopenie/Neutropenie sollen während der ersten Monate der Therapie überwacht werden, und ein Absetzen von TREVICTA soll bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls der Leukozytenzahl in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind. Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollen sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome hin oder auf Anzeichen einer Infektion hin überwacht werden. Eine sofortige Behandlung soll erfolgen, wenn solche Symptome oder Anzeichen auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9/l$) soll TREVICTA abgesetzt und die Leukozytenzahl bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden. Die lange Wirkdauer von TREVICTA ist zu berücksichtigen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch bei Patienten auftreten, die vorher orales Risperidon oder orales Paliperidon toleriert hatten (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit Paliperidon wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus, einschließlich eines diabetischen Komas und Ketoazidose, berichtet. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den gültigen Leitlinien zur antipsychotischen Be-

handlung wird empfohlen. Patienten, die mit TREVICTA behandelt werden, sollen auf Symptome von Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin überwacht werden und Patienten mit Diabetes mellitus sollen regelmäßig auf eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung hin beobachtet werden.

Gewichtszunahme

Bei der Anwendung von TREVICTA wurde über signifikante Gewichtszunahmen berichtet. Das Gewicht soll regelmäßig überprüft werden.

Anwendung bei Patienten mit einem prolaktinabhängigen Tumor

Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Orthostatische Hypotonie

Paliperidon kann bei einigen Patienten aufgrund seiner alpha-adrenerg blockierenden Wirkung zu einer orthostatischen Hypotonie führen. In den klinischen Studien zu TREVICTA wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit orthostatischer Hypotonie bei 0,3% der Studienteilnehmer berichtet. TREVICTA soll bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Ischämie, Erregungsleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen oder bei Bedingungen, die für eine Hypotonie prädisponieren (z. B. Dehydrierung und Hypovolämie), mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder sonstigen Erkrankungen in der Anamnese, die möglicherweise die Krampfschwelle herabsetzen können, soll TREVICTA mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Paliperidon sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min bis < 80 ml/min) wird empfohlen, die Dosis anzupassen und den Patienten mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat zu stabilisieren und dann auf TREVICTA umzustellen. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung von TREVICTA nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) vor. Wenn Paliperidon in dieser Patientengruppe eingesetzt werden soll, ist Vorsicht geboten.

Ältere Patienten mit Demenz

TREVICTA wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. TREVICTA wird aufgrund eines erhöhten Risikos der Gesamtmortalität und zerebrovaskulärer Nebenwirkungen für die Behandlung von älteren Patienten mit Demenz nicht empfohlen.

Die unten zitierten Erfahrungen mit Risperidon werden ebenfalls für Paliperidon als gültig erachtet.

Gesamtmortalität

In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf. Bei den mit Risperidon behandelten Patienten betrug die Mortalität 4 %, verglichen mit 3,1 % unter Placebo.

Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin, beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verordnung von TREVICTA an Patienten mit Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da beide Gruppen sowohl ein erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom als auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika aufweisen können. Manifestationen dieser erhöhten Empfindlichkeit können Verwirrtheit, Abgestumpftheit, Gleichgewichtsstörungen mit häufigen Stürzen zusätzlich zu extrapyramidalen Symptomen sein.

Priapismus

Es wurde berichtet, dass Antipsychotika (einschließlich Paliperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 4 Stunden zurückgebildet hat.

Regulierung der Körpertemperatur

Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit Antipsychotika in Verbindung gebracht. Entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verordnung von TREVICTA an Patienten, bei denen es z. B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung oder durch Dehydrierung zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann.

Venöse Thromboembolie

Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, oft ererbene Risikofaktoren für VTE aufweisen,

sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit TREVICTA identifiziert und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

Antiemetische Wirkung

In präklinischen Studien mit Paliperidon wurde eine antiemetische Wirkung beobachtet. Diese Wirkung kann, falls sie beim Menschen auftritt, die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung bestimmter Arzneimittel oder bestimmter Erkrankungen wie gastrointestinale Obstruktion, Reye-Syndrom und eines Hirntumors verschleiern.

Anwendung

Es muss mit Vorsicht vorgegangen werden, um eine unbeabsichtigte Injektion von TREVICTA in ein Blutgefäß zu vermeiden.

Intraoperatives Floppy Iris Syndrom

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln mit α_1 -adrenerg antagonistischer Wirkung, wie TREVICTA, behandelt wurden, wurde während Kataraktoperationen ein intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein IFIS kann das Risiko von Komplikationen am Auge während und nach der Operation erhöhen. Die derzeitige oder frühere Anwendung von Arzneimitteln mit α_1 -adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potentielle Nutzen des Absetzens einer α_1 -blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn TREVICTA zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige Antibiotika (z. B. Fluorchinolone), einige andere Antipsychotika und einige Antimalaria-Wirkstoffe (z. B. Mefloquin). Diese Liste ist indikativ und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch TREVICTA

Bei Paliperidon sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch Cytochrom-P-450-Isoenzyme metabolisiert werden.

Aufgrund der primären ZNS-Effekte von Paliperidon (siehe Abschnitt 4.8) soll TREVICTA zusammen mit anderen zentralwirkenden Arzneimitteln, wie z. B. Anxiolytika, den meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opioiden, usw. oder Alkohol mit Vorsicht angewendet werden.

Paliperidon kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopaminagonisten antagonisieren. Wird eine solche Kombination als notwendig erachtet, insbesondere im Endstadium von Morbus Parkinson, so ist

die niedrigste wirksame Dosierung beider Therapien zu verordnen.

Aufgrund seines Potenzials, eine orthostatische Hypotonie auszulösen (siehe Abschnitt 4.4), kann es zu einem additiven Effekt kommen, wenn TREVICTA mit anderen Therapeutika kombiniert wird, die dieses Potenzial besitzen, wie z. B. andere Antipsychotika, Trizyklika.

Vorsicht ist geboten, wenn Paliperidon mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Phenothiazine oder Butyrophenone, Trizyklika oder SSRIs, Tramadol, Mefloquin usw.).

Die gleichzeitige Anwendung von Paliperidon-Retardtabletten im *Steady-state* (12 mg einmal täglich) und Natriumvalproat/Valproinsäure-Retardtabletten (500 mg bis 2.000 mg einmal täglich) hatte keine Wirkung auf die *Steady-state*-Pharmakokinetik von Valproat.

Es wurde keine Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen TREVICTA und Lithium durchgeführt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass eine pharmakokinetische Wechselwirkung auftritt.

Potenzielle Beeinflussung von TREVICTA durch andere Arzneimittel

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass CYP2D6 und CYP3A4 minimal an der Metabolisierung von Paliperidon beteiligt sein können, jedoch gibt es weder *in vitro* noch *in vivo* Hinweise darauf, dass diese Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon eine signifikante Rolle spielen. Bei gleichzeitiger Anwendung von oralem Paliperidon und Paroxetin, einem potenten CYP2D6-Inhibitor, zeigten sich keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Paliperidon.

Die gleichzeitige Anwendung von Paliperidon-Retardtabletten einmal täglich mit 200 mg Carbamazepin zweimal täglich verursachte eine Reduzierung der mittleren *Steady-state* C_{max} und AUC von Paliperidon um etwa 37 %. Diese Reduzierung wird zu einem wesentlichen Grad durch eine 35%ige Steigerung der renalen Clearance von Paliperidon ausgelöst, wahrscheinlich als Folge der Induktion des renalen P-gp durch Carbamazepin. Eine geringe Abnahme in der Menge des Wirkstoffes, die unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, weist darauf hin, dass es einen geringen Effekt auf den CYP-Metabolismus oder die Bioverfügbarkeit von Paliperidon während der gleichzeitigen Anwendung von Carbamazepin gibt. Größere Abnahmen der Paliperidon-Plasmakonzentration könnten bei höheren Dosen von Carbamazepin auftreten. Bei Einsatz von Carbamazepin sollte die Dosis von TREVICTA neu evaluiert und, falls erforderlich, erhöht werden. Im umgekehrten Fall sollte beim Absetzen von Carbamazepin die Dosis von TREVICTA neu beurteilt und, falls erforderlich, reduziert werden. Die lange Wirkdauer von TREVICTA ist zu berücksichtigen.

Die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis einer Paliperidon-Retardtablette 12 mg und Natriumvalproat/Valproinsäure-Retardtabletten (zwei Tabletten à 500 mg einmal

täglich) führte zu einem Anstieg von ca. 50 % der C_{max} - und AUC-Werte von Paliperidon, vermutlich aufgrund der erhöhten oralen Resorption. Da keine Auswirkungen auf die systemische Clearance beobachtet wurden, ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Natriumvalproat/Valproinsäure-Retardtabletten und der intramuskulären TREVICTA-Injektion zu erwarten. Diese Wechselwirkung wurde mit TREVICTA nicht untersucht.

Gleichzeitige Anwendung von TREVICTA und Risperidon oder oral eingenommenem Paliperidon

Da Paliperidon der aktive Hauptmetabolit von Risperidon ist, sollte eine längerfristige gleichzeitige Anwendung von TREVICTA zusammen mit Risperidon oder oral eingenommenem Paliperidon mit Vorsicht erfolgen. Es liegen nur begrenzt Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Anwendung von TREVICTA mit anderen Antipsychotika vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Intramuskulär injiziertes Paliperidonpalmitat und oral verabreichtes Paliperidon erwiesen sich im Tierversuch als nicht teratogen, es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Paliperidon exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollen Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Die lange Wirkdauer von TREVICTA ist zu berücksichtigen, weil bis zu 18 Monate nach einer einzelnen TREVICTA-Dosis Paliperidon im Plasma nachgewiesen wurde und damit die maternale Exposition gegenüber TREVICTA vor und während der Schwangerschaft zu Nebenwirkungen beim Neugeborenen führen könnte.

Stillzeit

Paliperidon wird in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden, dass im Falle einer Anwendung therapeutischer Dosen bei stillenden Müttern mit Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu rechnen ist. Die lange Wirkdauer von TREVICTA ist zu berücksichtigen, weil bis zu 18 Monate nach einer einzelnen TREVICTA-Dosis Paliperidon im Plasma nachgewiesen wurde und damit ein Risiko für gestillte Kinder besteht, selbst wenn die TREVICTA-Anwendung lange zurückliegt. TREVICTA soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Auswirkungen beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paliperidon kann aufgrund seiner potenziellen Einflüsse auf das Nervensystem und visueller Effekte wie Sedierung, Somnolenz, Synkope und verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.8) einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Den Patienten ist deshalb anzuraten, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit gegenüber TREVICTA bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Rahmen von zwei doppelblinden kontrollierten klinischen Studien mit TREVICTA bei $\geq 5\%$ der Patienten am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme, Infektion der oberen Atemwege, Angst, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Reaktion an der Injektionsstelle.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien mit TREVICTA und der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat gemeldeten Nebenwirkungen. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* ($\geq 1/10$), *Häufig* ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), *Gelegentlich* ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), *Selten* ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), *Sehr selten* ($< 1/10.000$) und *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6.

Nebenwirkungen, die mit Risperidon-Formulierungen beobachtet wurden

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon, daher sind die Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen (einschließlich der oralen und injizierbaren Formulierungen) relevant füreinander.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anaphylaktische Reaktion

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die vorher orales Risperidon oder orales Paliperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion nach Anwendung der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

In klinischen Studien mit TREVICTA haben 5,3 % der Studienteilnehmer Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend oder führte zum Absetzen. Basierend auf den Einschätzungen der Prüfarzte waren in $\geq 95\%$ der Bewertungen Induration, Rötung und Schwellung nicht vorhanden oder leicht ausgeprägt. Die subjektive Einschätzung der Schmerzen an der Injektionsstelle auf Basis einer visuellen Analogskala war gering und nahm an Intensität im Zeitverlauf ab.

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In den klinischen Studien mit TREVICTA berichteten die Studienteilnehmer in 3,9 %, 0,8 %, 0,9 %, 3,6 % bzw. 1,4 % der Fälle über Akathisie, Dyskinesie, Dystonie, Parkinsonismus bzw. Tremor.

Extrapyramidale Symptome (EPS) schließt eine gepoolte Analyse der folgenden Begriffe ein: Parkinsonismus (einschließlich extrapyramidale Beschwerden, extrapyramidale Symptome, On-Off-Phänomen, Morbus Parkinson, Parkinson-Krise, verstärkte Speichelsekretion, muskuloskeletale Steifheit, Parkinsonismus, vermehrter Speichelfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelanspannung, Akinesie, Steifheit der Nackenmuskulatur, Muskelsteifheit, parkinsonähnlicher Gang, anomaler Glabellareflex und parkinsonähnlicher Ruhetremor), Akathisie (einschließlich Akathisie, Ruhelosigkeit, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Dyskinesie (Dyskinesie, Chorea, Bewegungsstörungen, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie (einschließlich Dystonie, zervikale Spasmen, Emprosthotonus, okulogyrische Krise, oromandibuläre Dystonie, *Risus sardonius*, Tetanie, Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus) und Tremor.

Gewichtszunahme

In der randomisierten Langzeit-Studie nach Absetzen wurden anomale Erhöhungen des Körpergewichts um $\geq 7\%$ vom doppelblinden Ausgangswert zum doppelblinden Endpunkt bei 10 % der Studienteilnehmer in der TREVICTA-Gruppe und 1 % der Studienteilnehmer in der Placebogruppe berichtet. Umgekehrt wurden anomale Verringerungen des Körpergewichts ($\geq 7\%$) vom doppelblinden Ausgangswert zum doppelblinden Endpunkt bei 1 % der Studienteilnehmer in der TREVICTA-Gruppe und 8 % der Studienteilnehmer in der Placebogruppe berichtet. Die mittleren Veränderungen des Körpergewichts vom doppelblinden Ausgangswert zum doppelblinden Endpunkt betragen +0,94 kg bzw. -1,28 kg in der TREVICTA- bzw. Placebogruppe.

Hyperprolaktinämie

Während der doppelblinden Phase der randomisierten Langzeit-Studie nach Absetzen wurden Erhöhungen des Prolaktins über der Referenzbereich hinaus ($> 13,13$ ng/ml bei Männern und $> 26,72$ ng/ml bei Frauen) bei einem höheren Prozentsatz von Männern und Frauen in der TREVICTA-Gruppe als in der Placebogruppe berichtet (9 % vs. 3 % bzw. 5 % vs. 1 %). Die mittlere Veränderung vom doppelblinden Ausgangswert zum doppelblinden Endpunkt betrug in der TREVICTA-Gruppe +2,90 ng/ml bei Männern (vs. -10,26 ng/ml in der Placebogruppe) und +7,48 ng/ml bei Frauen (vs. -32,93 ng/ml in der Placebogruppe). Eine Frau (2,4 %) entwickelte in der TREVICTA-Gruppe Amenorrhö als Nebenwirkung, während in der Placebogruppe bei Frauen keine potentiell Prolaktin-assoziierten

Nebenwirkungen beobachtet wurden. Es gab in beiden Gruppen keine Prolaktin-assoziierten Nebenwirkungen bei Männern.

Klasseneffekte

QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten.

Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose, unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen sind Anzeichen und Symptome zu erwarten, die sich aus einer Übersteigerung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Paliperidon ergeben, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie, QT-Verlängerung und extrapyramidale Symptome. Torsade de Pointes und Kammerflimmern wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung von oralem Paliperidon berichtet. Im Falle einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt sind.

Behandlung

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die lange Wirkdauer des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon zu berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen.

Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu beginnen, und diese soll auch eine kontinuierliche Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien umfassen. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln, wie intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder Gabe von Sympathomimetika. Im Falle von schweren extrapyramidalen Symptomen sollen Anticholinergika verabreicht werden. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle soll bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.

Systemorganklasse	Nebenwirkung				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Influenza	Pneumonie, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Sinusitis, Zystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis	Augeninfektion, Acarodermatitis, subkutaner Abszess	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie, Anämie	Neutropenie, Eosinophilenzahl erhöht	Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie ^b	inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), Glucose im Urin	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, Anorexie, verminderter Appetit, Triglyceride erhöht, Cholesterin erhöht	diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie, Polydipsie	Wasser-Intoxikation
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit ^d	Agitiertheit, Depression, Angst	Schlafstörungen, verminderte Libido, Nervosität, Alpträume	Manie, Verwirrtheit, Abstumpfung, Anorgasmie	
Erkrankungen des Nervensystems		Parkinsonismus ^e , Akathisie ^e , Sedierung/Somnolenz, Dystonie ^e , Schwindel, Dyskinesie ^e , Tremor, Kopfschmerzen	tardive Dyskinesie, Synkope, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrale Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli, Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad, Konvulsion ^d , Gleichgewichtsstörung	diabetisches Koma, anomale Koordination, Titubation des Kopfes
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, trockenes Auge	Glaukom, okulomotorische Störungen, Augenrollen, Photophobie, erhöhter Tränenfluss, okuläre Hyperämie	Floppy Iris Syndrom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen		Bradykardie, Tachykardie	AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, EKG-Veränderungen, Palpitationen	Vorhofflimmern, Sinusarrhythmie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie, orthostatische Hypotonie	Venenthrombose, Erröten	Lungenembolie, Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, verstopfte Nase	Dyspnoe, pharyngolaryngealer Schmerz, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Lungenstauung, Kongestion der Atemwege, Keuchen	Hyperventilation, Aspirationspneumonie, Rasseln, Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Zahnschmerzen	abdominale Beschwerden, Gastroenteritis, Mundtrockenheit, Flatulenz	Pankreatitis, geschwollene Zunge, Stuhlinkontinenz, Koprostase, Dysphagie, Cheilitis	mechanischer Ileus, paralytischer Ileus

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ^a
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht		Icterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, Pruritus, Alopezie, Ekzem, trockene Haut, Erythem, Akne	Arzneimittlexanthem, Hyperkeratose, Schuppen	Angioödem, Hautverfärbungen, seborrhoisches Ekzem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		muskuloskeletale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase erhöht, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	Gelenkschwellung	Rhabdomyolyse, anomale Körperhaltung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Pollakisurie, Dysurie	Harnretention	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelenzugsyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö	erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, verspätete Menstruation, Menstruationsstörungen ^d , Gynäkomastie, Galaktorrhö, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen,	Brustbeschwerden, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, vaginaler Ausfluss	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Asthenie, Fatigue, Reaktion an der Injektionsstelle	Gesichtsödem, Ödem ^d , anomaler Gang, Thoraxschmerzen, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, Induration	Hypothermie, Schüttelfrost, Körpertemperatur erhöht, Durst, Arzneimittelentzugssyndrom, Abszess an der Injektionsstelle, Cellulitis an der Injektionsstelle, Zyste an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle	Körpertemperatur erniedrigt, Nekrose an der Injektionsstelle, Ulcus an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz		

^a Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, können nicht ermittelt werden, da sie aus Spontanberichten stammen. Daher wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen mit „Nicht bekannt“ angegeben.

^b Siehe „Hyperprolaktinämie“ unten.

^c Siehe „Extrapyramidale Symptome“ unten.

^d **Schlaflosigkeit schließt ein:** Einschlafstörung, Durchschlafstörung; **Konvulsion schließt ein:** Konvulsion, Grand-Mal-Anfall; **Menstruationsstörungen schließt ein:** Menstruationsstörungen, verspätete Menstruation, unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö; **Ödem schließt ein:** generalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika. ATC-Code: N05AX13

TREVICTA enthält ein Racemat aus (+)- und (-)-Paliperidon.

Wirkmechanismus

Paliperidon ist ein selektiver Inhibitor monoaminerger Effekte, dessen pharmakologische Eigenschaften sich von denen klas-

sischer Neuroleptika unterscheiden. Paliperidon bindet stark an serotonerge 5-HT₂- und dopaminerge D₂-Rezeptoren. Paliperidon blockiert darüber hinaus auch alpha₁-adrenerge Rezeptoren und blockiert, in geringerem Ausmaß, H₁-histaminerge sowie alpha₂-adrenerge Rezeptoren. Die pharmakologische Wirkung der (+)- und (-)-Paliperidon-Enantiomere ist qualitativ und quantitativ ähnlich.

Paliperidon bindet nicht an cholinerge Rezeptoren. Obwohl Paliperidon ein starker D₂-Antagonist ist, von dem angenommen wird, dass er die Symptome der Schizo-

phrenie mildert, führt es in geringerem Maße zu einer Katalapsie und Verminderung der motorischen Funktionen als klassische Neuroleptika. Der dominierende zentrale Serotonin-Antagonismus könnte die Tendenz von Paliperidon zur Auslösung extrapyramidaler Nebenwirkungen vermindern.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von TREVICTA bei der Langzeitbehandlung der Schizophrenie wurde bei Studienteilnehmern, die für mindestens vier Monate stabil mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat behandelt wurden und deren letzte zwei Dosen

die gleiche Wirkstärke aufwiesen, in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Langzeit-Studie nach Absetzen und einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Langzeitstudie zur Nicht-Unterlegenheit ermittelt. Die primären Endpunkte beider Studien beruhen auf dem Auftreten von Rezidiven.

In der randomisierten Langzeit-Studie nach Absetzen wurden 506 erwachsene Studienteilnehmer, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, in die offene Übergangsphase eingeschlossen und für 17 Wochen mit flexiblen Dosen (50–150 mg) 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat behandelt, das in den Delta- oder Glutealmuskel injiziert wurde (Dosisanpassungen fanden in den Wochen 5 und 9 statt). Insgesamt erhielten dann in der offenen Übergangsphase 379 Studienteilnehmer eine Einzeldosis TREVICTA, die in den Delta- oder Glutealmuskel injiziert wurde (die Dosis betrug das 3,5-Fache der letzten Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat). Studienteilnehmer, die am Ende der 12-wöchigen Stabilisierungsphase als klinisch stabil eingeschätzt wurden, wurden in einer zeitlich variablen doppelblinden Phase im Verhältnis 1 : 1 zu TREVICTA oder Placebo randomisiert (die TREVICTA-Dosis war die gleiche, wie die zuletzt in der Stabilisierungsphase erhaltene; die Dosis blieb während der doppelblinden Phase unverändert). In dieser Phase wurden 305 Studienteilnehmer mit stabiler Symptomkontrolle zur Behandlung mit TREVICTA (n = 160) oder Placebo (n = 145) bis zum Rezidiv, frühzeitigem Absetzen oder Studienende randomisiert. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Zeit bis zum ersten Rezidiv. Eine im Voraus geplante Zwischenanalyse, die durchgeführt wurde als 283 Studienteilnehmer randomisiert und 42 Rezidive beobachtet wurden, zeigte eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum Rezidiv ($p < 0,001$) bei den Studienteilnehmern, die mit TREVICTA behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo. In der Placebogruppe erlitten 23 % der Studienteilnehmer ein Rezidiv, in der TREVICTA-Gruppe 7,4 % der Studienteilnehmer. Aufgrund dieser Wirksamkeitsergebnisse wurde die Studie beendet. Eine Hazard Ratio von 3,45 (95 % KI: 1,73, 6,88) weist auf ein um 71 % niedrigeres Risiko für ein Rezidiv für TREVICTA im Vergleich zu Placebo hin. Eine Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Rezidiv pro Behandlungsgruppe wird in Abbildung 1 gezeigt. Ebenfalls dargestellt ist die Zeit bis zum Rezidiv der Placebogruppe (median 274 Tage), die signifikant kürzer als die der TREVICTA-Gruppe war (der Median konnte aufgrund des geringen Prozentwerts der Studienteilnehmer [7,4 %] nicht geschätzt werden).

In der Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden 1.429 akut erkrankte Studienteilnehmer (mittlerer PANSS-Wert zu Beginn: 85,7), die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, in die offene Phase eingeschlossen und für 17 Wochen mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat behandelt. Die Dosis konnte bei den Injektionen in den

Wochen 5 und 9 angepasst werden (d. h. 50 mg, 75 mg, 100 mg oder 150 mg) und die Injektion konnte deltoidal oder gluteal erfolgen. Die 1.016 Studienteilnehmer, die die Randomisierungskriterien in Woche 14 und 17 erfüllten, wurden für 48 Wochen im Verhältnis 1 : 1 zur Weiterbehandlung mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat oder zur Umstellung auf TREVICTA mit dem 3,5-Fachen der Dosis von Woche 9 und 13 der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat randomisiert. Die Studienteilnehmer erhielten einmal alle 3 Monate TREVICTA und zur Aufrechterhaltung der Verblindung in den anderen Monaten eine Injektion mit Placebo. Der primäre Endpunkt dieser Studie in Bezug auf die Wirksamkeit war der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die am Ende der 48-wöchigen doppelblinden Phase basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung für 48 Wochen kein Rezidiv entwickelt hatten (TREVICTA: 91,2 %, 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat: 90,0 %). In beiden Gruppen konnte die mediane Zeit bis zum Rezidiv aufgrund des geringen Prozentwerts der Studienteilnehmer mit Rezidiv nicht berechnet werden. Der Unterschied (95 % KI) zwischen den Behandlungsgrup-

pen, die das Nicht-Unterlegenheitskriterium basierend auf einer Spanne von –10 % erreichten, betrug 1,2 % (–2,7 %, 5,1 %). Somit war die TREVICTA-Behandlungsgruppe derjenigen der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat nicht unterlegen. Die Verbesserung der Funktionsfähigkeit, gemessen anhand des *Personal and Social Performance scale (PSP)*, die während der offenen Stabilisierungsphase erhoben wurde, wurde während der Doppelblindphase in beiden Behandlungsgruppen aufrecht erhalten.

Siehe Abbildung 2.

Die Wirksamkeitsergebnisse waren in den Subgruppen (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) in beiden Studien konsistent.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TREVICTA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

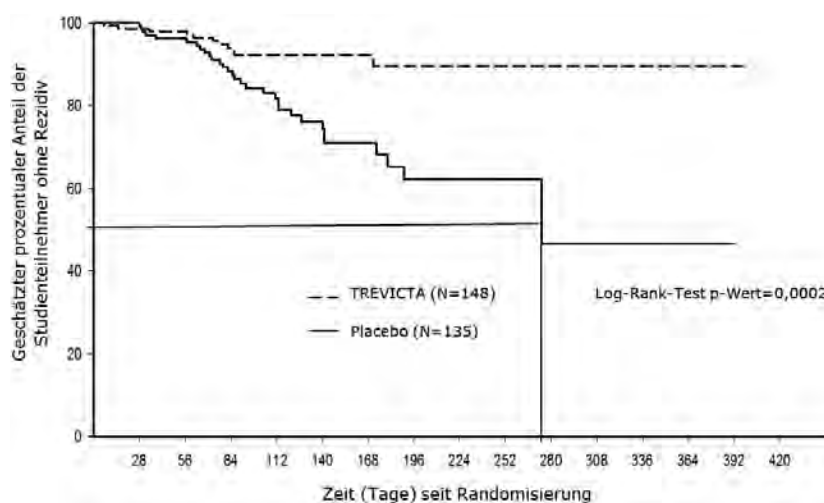


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Rezidiv – Zwischenanalyse

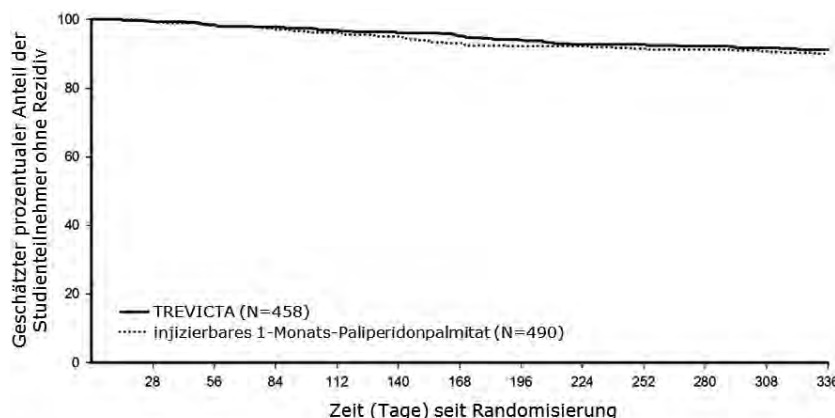


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Rezidiv – TREVICTA und 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat im Vergleich

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich die 3-Monatsformulierung von Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor sie zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Die Freisetzung des Wirkstoffes beginnt bereits an Tag 1 und dauert bis zu 18 Monate.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Daten basieren auf einer populationspharmakokinetischen Analyse. Nach einer intramuskulären Einzeldosis von TREVICTA steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen T_{max} von 30–33 Tagen allmählich auf die maximale Konzentration. Nach der intramuskulären Injektion von TREVICTA in Dosen von 175–525 mg in den Deltamuskel wurde im Durchschnitt eine 11–12 % höhere C_{max} als bei Injektion in den Glutealmuskel beobachtet. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von TREVICTA führt zur Aufrechterhaltung therapeutischer Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach Anwendung von TREVICTA war über einen Dosisbereich von 175–525 mg proportional zur Dosis und ungefähr proportional zur Dosis für C_{max} . Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen *Steady-state*-Werte für eine TREVICTA-Dosis lag nach glutealer Verabreichung bei 1,6 und nach deltoidaler Verabreichung bei 1,7.

Die Plasmaproteinbindung von racemischem Paliperidon beträgt 74 %.

Nach Anwendung von TREVICTA kommt es zu einer Interkonversion der (+)- und (-)-Enantiomere von Paliperidon, wobei ein AUC(+)- zu (-)-Verhältnis von ca. 1,7 bis 1,8 erreicht wird.

Biotransformation und Elimination

In einer Studie mit oral eingenommenem schnell freisetzendem ^{14}C -Paliperidon wurden eine Woche nach der Anwendung einer oralen Einzeldosis von 1 mg schnell freisetzendem ^{14}C -Paliperidon 59 % der Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Dies deutet darauf hin, dass Paliperidon in der Leber nicht extensiv metabolisiert wird. Ca. 80 % der verabreichten Radioaktivität wurden im Urin und 11 % in den Fäzes wiedergefunden. *In vivo* wurden vier Stoffwechselwege identifiziert, wobei auf keinen mehr als 10 % der Dosis entfallen: Dealkylierung, Hydroxylierung, Dehydrogenierung und Benzisoxazol-Abspaltung. Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine mögliche Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 an der Metabolisierung von Paliperidon hindeuten, gab es *in vivo* keine Hinweise auf eine signifikante Rolle dieser Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon. Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keinen erkennbaren Unterschied zwischen extensiven Metabolisierern und langsamen Metabolisierern von CYP2D6-Substraten in Bezug auf die scheinbare Clearance von Paliperidon nach Anwendung von oralem Paliperidon. *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten keine wesentliche Hemmwirkung von Paliperidon auf die Metabolisierung von

Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Isoenzyme einschließlich CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Paliperidon ein P-gp-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor bei hohen Konzentrationen ist. *In-vivo*-Daten liegen nicht vor und die klinische Relevanz ist unbekannt.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse lag die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Anwendung von TREVICTA über den Dosisbereich von 175–525 mg zwischen 84–95 Tagen nach deltoidaler Anwendung und 118–139 Tagen nach glutealer Anwendung.

Injektion des 3-Monats-Paliperidonpalmitats im Vergleich zu anderen Paliperidonformulierungen

TREVICTA wurde entwickelt, um therapeutische Konzentrationen von Paliperidon über einen Zeitraum von 3 Monaten aufrechtzuerhalten, während die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat monatlich angewendet wird. Wenn TREVICTA in Dosen angewendet wird, die 3,5-fach über der entsprechenden 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat liegen (siehe Abschnitt 4.2), führt dies zu Paliperidon-Expositionen, die vergleichbar mit denen der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat und mit denen der einmal täglich eingenommenen Paliperidon-Retardtabletten sind. Der Expositionsereich von TREVICTA umfasst den Expositionsereich für die zugelassenen Dosierungsstärken der Paliperidon-Retardtabletten.

Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde TREVICTA nicht bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion untersucht, bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Studienteilnehmer. Paliperidon wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Einschränkung der Nierenfunktion

TREVICTA wurde bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion nicht systematisch untersucht. Die Disposition einer oralen Einzeldosis einer 3 mg Paliperidon-Retardtablette wurde an Studienteilnehmern mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die Elimination des Paliperidons nahm mit reduzierter geschätzter Kreatinin-Clearance ab. Die Gesamt-Clearance von Paliperidon war bei Studienteilnehmern mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion um 32 % ($CrCl = 50$ bis < 80 ml/min), mit mäßiger Einschränkung um 64 % ($CrCl = 30$ bis < 50 ml/min) und mit schwerer Einschränkung um 71 % ($CrCl = 10$ bis < 30 ml/min) verringert. Dies entspricht einer durch-

schnittlichen 1,5-, 2,6- bzw. 4,8-fachen Erhöhung der Exposition ($AUC_{0-\infty}$) im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine Anzeichen für altersspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Body-Mass-Index (BMI)/Körpergewicht

Bei übergewichtigen und adipösen Studienteilnehmern wurde eine niedrigere C_{max} beobachtet. Im apparenten *Steady-state* mit TREVICTA waren die Minimalkonzentrationen zwischen normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Studienteilnehmern vergleichbar.

Ethnische Zugehörigkeit

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine Anzeichen für ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine Anzeichen für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Rauchen

Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Die Auswirkung des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Paliperidon wurde mit TREVICTA nicht untersucht. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralen Paliperidon-Retardtabletten zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat (die 1-Monats-Formulierung) und oral verabreichtem Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei mit Paliperidonpalmitat behandelten Tieren wurde eine Entzündungsreaktion an der intramuskulären Injektionsstelle beobachtet. In einigen Fällen kam es zu Abszessbildung.

In Reproduktionsstudien an Ratten unter Verwendung von oralem Risperidon, welches bei der Ratte und beim Menschen extensiv in Paliperidon umgewandelt wird, wurden unerwünschte Effekte auf das Geburtsgewicht und das Überleben der Nachkommen beobachtet. Nach intramuskulärer Verabreichung von Paliperidonpalmitat bei trächtigen Ratten bis zur höchsten Dosis (160 mg/kg/Tag) wurden keine Embryotoxizität oder Fehlbildungen beobachtet. Dies entspricht einer 2,2-fachen Exposition beim Menschen bei der höchsten empfohlenen Dosis von 525 mg. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernvermögen und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden.

Paliperidonpalmitat und Paliperidon waren nicht genotoxisch. In Studien an Ratten und Mäusen zur Kanzerogenität von Risperidon bei oraler Anwendung wurde eine erhöhte Häufigkeit von Hypophysenadenomen (Maus), endokrinen Pankreasadenomen (Ratte) und Brustdrüsenadenomen (beide Spezies) beobachtet. Das kanzerogene Potenzial von intramuskulär injiziertem Paliperidonpalmitat wurde an Ratten untersucht. Es wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Brustdrüsenadenokarzinomen bei weiblichen Ratten bei 10, 30 und 60 mg/kg/Monat beobachtet. Männliche Ratten zeigten eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Brustdrüsenadenomen und -karzinomen bei 30 und 60 mg/kg/Monat. Dies entspricht dem 0,6- bzw. 1,2-fachen Expositionswert bei der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen von 525 mg. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem anhaltenden Dopamin-D2-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Erkenntnisse zu Tumoren bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20
Macrogol 4000
Citronensäure-Monohydrat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer dünnwandigen 22G 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle (0,72 mm × 38,1 mm) und einer dünnwandigen 22G 1-Zoll-Sicherheitskanüle (0,72 mm × 25,4 mm).

Packungsgrößen:

Die Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vollständige Hinweise zur Anwendung und Handhabung von TREVICTA finden sich in der Packungsbeilage (siehe *Die folgenden*

Informationen sind für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt