

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **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 die 3-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat 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**

<b>Letzte Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat</b>	<b>Einstellung auf TREVICTA mit folgender Dosis</b>
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*

Die Patienten sollen nicht direkt von anderen Antipsychotika umgestellt werden, weil die 3-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat nur bei Patienten angewendet werden darf, die stabil auf die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat eingestellt sind.

*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 Produktinformation 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**

<b>Letzte Dosis von TREVICTA</b>	<b>Anfangsdosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat 3 Monate später</b>
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 folgenden Tabelle aufgeführt fortzusetzen. Die folgende Tabelle zeigt empfohlene Umstellungsregime, damit Patienten, die zuvor stabil auf verschiedene TREVICTA-Dosen eingestellt waren, mit Paliperidon-Retardtabletten eine vergleichbare Paliperidon-Exposition erreichen.

### 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

#### 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.

### 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 <sup>a</sup> - 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

<sup>a</sup> Siehe auch *Die folgenden Informationen sind für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt* (am Ende der Packungsbeilage) für die Auswahl der Kanüle für die deltoidale Injektion basierend auf dem Körpergewicht.

## 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 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 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 deltoidal (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 x 38,1 mm) zu verwenden.
- Für Patienten  $< 90$  kg ist die dünnwandige 1 Zoll, 22-Gauge-Kanüle (0,72 mm x 25,4 mm) zu verwenden.

Die Verabreichung sollte in die Mitte des Deltamuskels erfolgen. Deltoidale 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 x 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/Extrapyramidale Symptome

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.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten sowohl Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) als auch Paliperidon gleichzeitig erhalten, da extrapyramidale Symptome auftreten können, wenn die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln angepasst wird. Es wird ein schrittweises Absetzen der Stimulanzienbehandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### 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 Behandlung 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  $\geq 50$  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 erworbene 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 alpha 1a-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 alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potentielle Nutzen des Absetzens einer alpha 1-blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **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 zentralwirksamen 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 Arzneimitteln 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.

#### Gleichzeitige Anwendung von TREVICTA mit Psychostimulanzien

Die gleichzeitige Anwendung von Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) mit Paliperidon kann bei einer Veränderung einer oder beider Behandlungen zu extrapyramidalen Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4).

### **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 extrapyramidalen 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. TREVICTA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

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 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).

Systemorgan- klasse	Nebenwirkung				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt <sup>a</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Influenza	Pneumonie, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Sinusitis, Zystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis	Augeninfektion, Acarodermatitis, subkutaner Abszess	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie, Anämie	Neutropenie, Eosinophilenzahl erhöht	Agranulozytose
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeit		anaphylaktische Reaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Hyperprolaktinämie <sup>b</sup>		inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), Glucose im Urin	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit	Diabetes mellitus <sup>d</sup> , Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, Anorexie, Triglyceride erhöht, Cholesterin erhöht	diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie, Polydipsie	Wasser-Intoxikation
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit <sup>e</sup>	Agitiertheit, Depression, Angst	Schlafstörungen, Manie, verminderte Libido, Nervosität, Alpträume	Katatonie, Verwirrtheit, Schlafwandeln, Abstumpfung, Anorgasmie	schlafbezogene Essstörung

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Parkinsonismus <sup>c</sup> , Akathisie <sup>c</sup> , Sedierung/Somnolenz, Dystonie <sup>c</sup> , Schwindel, Dyskinesie <sup>c</sup> , 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 <sup>e</sup> , Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination	diabetisches Koma, Titubation des Kopfes
<b>Augenerkrankungen</b>			verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, trockenes Auge	Glaukom, okulomotorische Störungen, Augenrollen, Photophobie, erhöhter Tränenfluss, okuläre Hyperämie	Floppy Iris Syndrom (intraoperativ)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
<b>Herzkrankungen</b>		Tachykardie	AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Bradykardie, EKG-Veränderungen, Palpitationen	Vorhofflimmern, Sinusarrhythmie	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie	Hypotonie, orthostatische Hypotonie	Venenthrombose, Erröten	Lungenembolie, Ischämie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Husten, verstopfte Nase	Dyspnoe, Kongestion der Atemwege, Keuchen, pharyngolaryngealer Schmerz, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Lungenstauung, Rasseln	Hyperventilation, Aspirationspneumonie, Dysphonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Zahnschmerzen	abdominale Beschwerden, Gastroenteritis, Dysphagie, Mundtrockenheit, Flatulenz	Pankreatitis, geschwollene Zunge, Stuhlinkontinenz, Koprostase, Cheilitis	mechanischer Ileus, paralytischer Ileus,
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Transaminasen erhöht	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht		Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, Alopezie, Ekzem, trockene Haut, Erythem, Akne	Arzneimittlexanthem, Hyperkeratose, Schuppen	Angioödem, Hautverfärbungen, seborrhoisches Ekzem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase erhöht, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse, Gelenkschwellung	anomale Körperhaltung
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Harninkontinenz, Pollakisurie, Dysurie	Harnretention	

<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>					Arzneimitteltentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		Amenorrhö, Galaktorrhö	erektiler Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Menstruationsstörungen <sup>e</sup> , Gynäkomastie, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen,	Brustbeschwerden, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, vaginaler Ausfluss	Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Pyrexie, Asthenie, Fatigue, Reaktion an der Injektionsstelle	Gesichtsödem, Ödem <sup>e</sup> , Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Thoraxschmerzen, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, Induration	Hypothermie, Schüttelfrost, 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
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Sturz		

<sup>a</sup> Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist als „nicht bekannt“ eingestuft, da sie nicht in klinischen Studien mit Paliperidonpalmitat beobachtet wurden. Sie stammen entweder aus spontanen Berichten nach Markteinführung und die Häufigkeit kann nicht ermittelt werden oder aus klinischen Studien und/oder Berichten nach Markteinführung mit Risperidon (alle Darreichungsformen) oder mit oralem Paliperidon.

<sup>b</sup> Siehe „Hyperprolaktinämie“ unten.

<sup>c</sup> Siehe „Extrapyramidale Symptome“ unten.

<sup>d</sup> In placebokontrollierten Studien wurde Diabetes mellitus bei 0,32 % der mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat behandelten Studienteilnehmer berichtet im Vergleich zu einer Rate von 0,39 % in der Placebogruppe. Die Gesamtinzidenz aus allen klinischen Studien betrug 0,65 % bei allen mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat behandelten Studienteilnehmern.

<sup>e</sup> **Schlaflosigkeit schließt ein:** Einschlafstörung, Durchschlafstörung; **Konvulsion schließt ein:** Grand-Mal-Anfall; **Ödem schließt ein:** generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem; **Menstruationsstörungen schließen ein:** verspätete Menstruation, unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö.

### 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, muskuloskelettale 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 sardonicus*, 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 den 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 (Häufigkeit unbekannt).

### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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.

## 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 klassischer Neuroleptika unterscheiden. Paliperidon bindet stark an serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- und dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Paliperidon blockiert darüber hinaus auch alpha 1-adrenerge Rezeptoren und blockiert, in geringerem Ausmaß, H<sub>1</sub>-histaminerge sowie alpha 2-adrenerge Rezeptoren. Die pharmakologische Wirkung der (+)- und (-)-Paliperidon-Enantiomere ist qualitativ und quantitativ ähnlich.

Paliperidon bindet nicht an cholinerge Rezeptoren. Obwohl Paliperidon ein starker D<sub>2</sub>-Antagonist ist, von dem angenommen wird, dass er die Symptome der Schizophrenie 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, placebokontrollierten 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. Aufgrund einer im Voraus geplanten Zwischenanalyse, die durchgeführt wurde als 283 Studienteilnehmer randomisiert und 42 Rezidive beobachtet wurden, wurde die Studie beendet.

Basierend auf der finalen Analyse (N = 305) erlitten 42 Studienteilnehmer (29,0%) in der Placebogruppe und 14 Studienteilnehmer (8,8%) in der TREVICTA-Gruppe ein Rezidiv während der Doppelblindphase. Eine *Hazard Ratio* von 3,81 (95% KI: 2,08, 6,99) weist auf eine Erniedrigung des Rezidiv-Risikos um 74% für TREVICTA im Vergleich zu Placebo hin. Eine Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Rezidiv pro Behandlungsgruppe wird in Abbildung 1 gezeigt. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Zeit bis zum Rezidiv zugunsten von TREVICTA beobachtet. Die Zeit bis zum Rezidiv der Placebogruppe (median 395 Tage) war signifikant kürzer als die der TREVICTA-Gruppe (der Median konnte aufgrund des geringen Prozentsatzes an Studienteilnehmern mit Rezidiv [8,8%] nicht geschätzt werden).

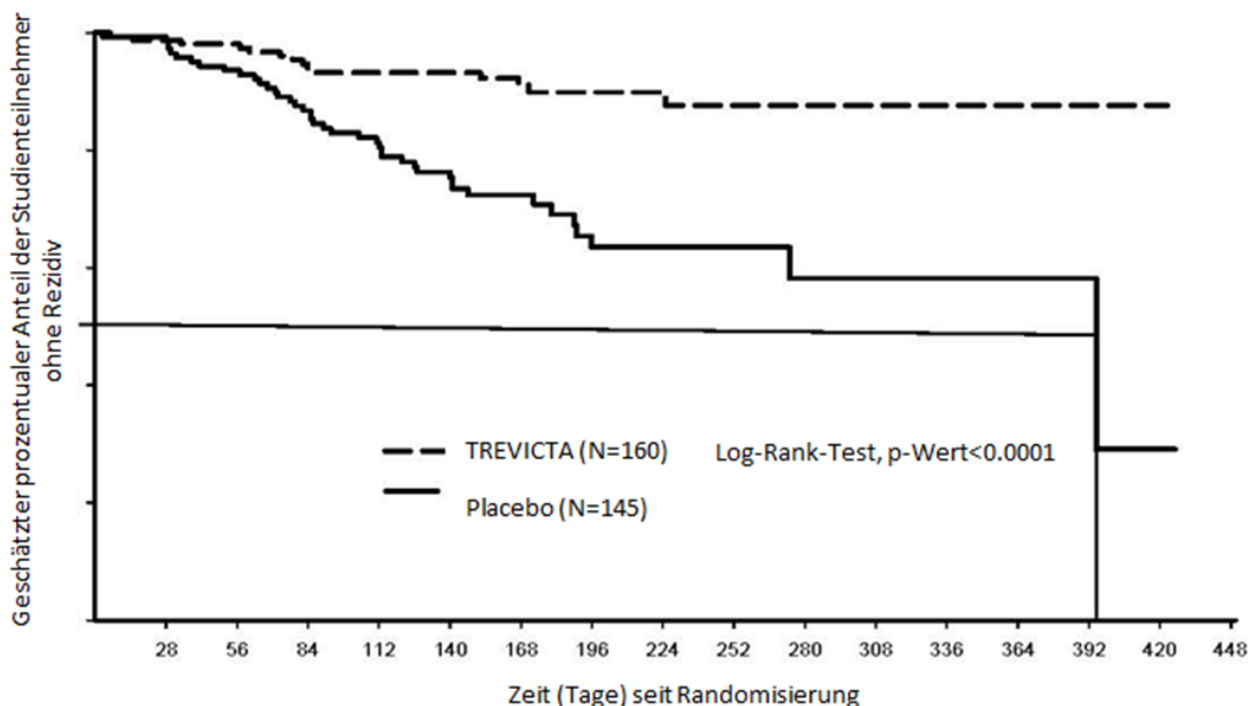


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Rezidiv – Finale Analyse

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 an Studienteilnehmern, 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 Prozentsatzes an Studienteilnehmern mit Rezidiv nicht berechnet werden. Der Unterschied (95% KI) zwischen den Behandlungsgruppen, 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.

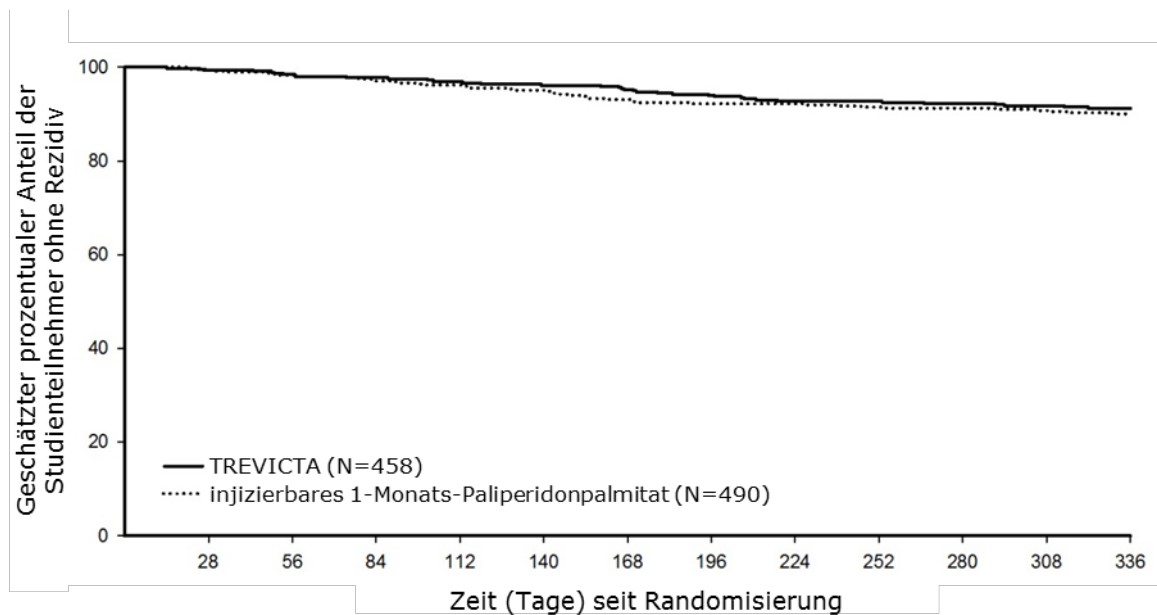


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Rezidiv – TREVICTA und 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat im Vergleich

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).

## 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 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 Expositionsbereich von TREVICTA umfasst den Expositionsbereich 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 durchschnittlichen 1,5-, 2,6- bzw. 4,8-fachen Erhöhung der Exposition ( $AUC_{inf}$ ) 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 H<sub>2</sub>O  
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 Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer dünnwandigen 22G 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle (0,72 mm x 38,1 mm) und einer dünnwandigen 22G 1-Zoll-Sicherheitskanüle (0,72 mm x 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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TREVICTA 175 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 175 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intramuskulären Anwendung



Anwendung alle 3 Monate



Spritze für mindestens 15 Sekunden kräftig schütteln

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/971/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

trevicta 175 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

TREVICTA 175 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**



Kräftig schütteln

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

175 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TREVICTA 263 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 263 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intramuskulären Anwendung



Anwendung alle 3 Monate



Spritze für mindestens 15 Sekunden kräftig schütteln

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/971/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

trevicta 263 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.



**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

TREVICTA 263 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**



Kräftig schütteln

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

263 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TREVICTA 350 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 350 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intramuskulären Anwendung



Anwendung alle 3 Monate



Spritze für mindestens 15 Sekunden kräftig schütteln

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICHAUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/971/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BINDENSCHRIFT**

trevicta 350 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

TREVICTA 350 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**



Kräftig schütteln

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

350 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TREVICTA 525 mg Depot-Injektionssuspension  
Paliperidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Paliperidonpalmitat entsprechend 525 mg Paliperidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension  
1 Fertigspritze  
2 Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intramuskulären Anwendung



Anwendung alle 3 Monate



Spritze für mindestens 15 Sekunden kräftig schütteln

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/971/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

trevicta 525 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.



**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

TREVICTA 525 mg Injektionszubereitung  
Paliperidon  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**



Kräftig schütteln

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

525 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Informationen für Anwender**

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

Paliperidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist TREVICTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TREVICTA beachten?
3. Wie ist TREVICTA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TREVICTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist TREVICTA und wofür wird es angewendet?**

TREVICTA enthält den Wirkstoff Paliperidon, der zur Klasse der antipsychotischen Arzneimittel gehört und zur Erhaltungstherapie gegen die Symptome der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet wird.

Wenn Sie gut auf die Behandlung mit der einmal monatlich verabreichten Injektion von Paliperidonpalmitat angesprochen haben, kann Ihr Arzt die Behandlung mit TREVICTA beginnen.

Schizophrenie ist eine Erkrankung mit sogenannten Positiv- und Negativsymptomen. „Positiv“ bezeichnet Symptome, die normalerweise nicht vorkommen. Personen mit Schizophrenie können zum Beispiel Stimmen hören oder Dinge sehen, die nicht existieren (Halluzination), Dinge glauben, die nicht der Wahrheit entsprechen (Wahnvorstellungen), oder anderen gegenüber ungewöhnlich misstrauisch sein. Als „Negativ“ wird das Fehlen von Verhaltensweisen oder Gefühlen bezeichnet, die normalerweise vorhanden sind. Eine Person mit Schizophrenie kann zum Beispiel zurückgezogen erscheinen und emotional überhaupt nicht reagieren oder Schwierigkeiten haben, sich klar und deutlich auszudrücken. Betroffene können sich auch niedergeschlagen, ängstlich, schuldig oder angespannt fühlen.

TREVICTA kann helfen, die Symptome Ihrer Krankheit zu lindern und das erneute Auftreten Ihrer Symptome zu verhindern.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TREVICTA beachten?**

**TREVICTA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Paliperidon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen ein anderes antipsychotisches Arzneimittel, das die Substanz Risperidon enthält, sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor TREVICTA bei Ihnen angewendet wird.

Dieses Arzneimittel wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. Jedoch können ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen, ähnlichen Arzneimitteln behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle oder ein erhöhtes Sterberisiko haben (siehe Abschnitt 4).

Alle Arzneimittel haben Nebenwirkungen und einige Nebenwirkungen dieses Arzneimittels können die Beschwerden anderer Krankheiten verstärken. Daher sollten Sie mit Ihrem Arzt über die folgenden Krankheiten sprechen, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können:

- wenn Sie die Parkinson-Krankheit haben
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifheit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen Ihres Gesichtes, Ihrer Zunge oder anderer Teile Ihres Körpers verspürt haben (tardive Dyskinesie)
- wenn Sie wissen, dass Sie in der Vergangenheit eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen hatten (dies kann durch andere Arzneimittel verursacht worden sein oder andere Ursachen gehabt haben)
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Tumor an der Hypophyse (im Gehirn) hatten
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder aufgrund einer Behandlung von Herzerkrankungen zu niedrigem Blutdruck neigen
- wenn Sie nach einem plötzlichen Aufstehen oder Aufsetzen niedrigen Blutdruck haben
- wenn Sie Krampfanfälle in der Vorgeschichte haben
- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie Leberprobleme haben
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhaftere Erektion haben
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körpertemperatur zu regulieren oder ein Überhitzen des Körpers zu kontrollieren
- wenn Sie anomal hohe Blutwerte des Hormons Prolaktin haben oder wenn Sie an einem möglicherweise prolaktinabhängigen Tumor leiden
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil antipsychotische Arzneimittel mit der Bildung von Blutgerinnseln in Zusammenhang gebracht wurden.

Wenn Sie einen dieser Zustände aufweisen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin, da er/sie Ihre Dosierung vielleicht anpassen oder Sie eine Zeit lang beobachten möchte.

Ihr Arzt wird möglicherweise die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen überprüfen, da bei Patienten, die dieses Arzneimittel anwenden, sehr selten eine gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen benötigt werden, beobachtet wurde.

Selbst wenn Sie früher Paliperidon oder Risperidon zum Einnehmen vertragen haben, können in seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten, nachdem Sie TREVICTA-Injektionen erhalten haben. Suchen Sie sofort medizinische Hilfe auf, wenn Sie einen Ausschlag, Schwellung des Rachens, Juckreiz oder Atemprobleme bekommen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein können.

Dieses Arzneimittel kann zu einer Gewichtszunahme führen. Eine erhebliche Gewichtszunahme kann schlecht für Ihre Gesundheit sein. Ihr Arzt sollte regelmäßig Ihr Gewicht überprüfen.

Weil Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) oder die Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes mellitus bei Patienten, die dieses Arzneimittel anwenden, beobachtet wurde, sollte Ihr Arzt auf

Anzeichen eines erhöhten Blutzuckerspiegels achten. Bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus sollte der Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Da dieses Arzneimittel das Auftreten von Erbrechen reduzieren kann, besteht die Möglichkeit, dass die normale Reaktion des Körpers auf die Verdauung giftiger Substanzen oder andere medizinische Zustände verdeckt wird.

Während einer Operation am Auge wegen einer Linsentrübung (Katarakt, grauer Star) kann es vorkommen, dass sich die Pupille (der schwarze Kreis in der Mitte des Auges) nicht wie erforderlich erweitert. Auch kann die Iris (der farbige Teil des Auges) während der Operation erschlaffen, was zu einer Schädigung des Auges führen kann. Wenn bei Ihnen eine Operation am Auge geplant ist, informieren Sie unbedingt Ihren Augenarzt, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an. Es ist nicht bekannt, ob es bei diesen Patienten sicher und wirksam ist.

### **Anwendung von TREVICTA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Bei Kombination mit Carbamazepin (einem Antiepileptikum und Stimmungsstabilisierer) kann eine Dosisänderung Ihres Arzneimittels erforderlich sein.

Da dieses Arzneimittel seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, können Wechselwirkungen mit anderen im Gehirn wirkenden Arzneimitteln, wie anderen antipsychotischen Arzneimitteln, Opioiden, Antihistaminika und Schlafmitteln, zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder anderen Auswirkungen auf das Gehirn führen.

Da dieses Arzneimittel den Blutdruck senken kann, ist bei einer Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln Vorsicht geboten.

Dieses Arzneimittel kann die Wirkung von Arzneimitteln gegen die Parkinson-Krankheit und das Restless-Legs-Syndrom (z. B. Levodopa) vermindern.

Dieses Arzneimittel kann zu EKG-Abweichungen führen, die zeigen, dass ein elektrischer Impuls längere Zeit durch einen bestimmten Bereich des Herzens wandert (bekannt als „QT-Verlängerung“). Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen einige Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Infektionen sowie andere antipsychotische Arzneimittel.

Wenn Sie Krampfanfälle in der Vorgeschichte haben, können diese bei Anwendung dieses Arzneimittels vermehrt auftreten. Andere Arzneimittel, die diese Wirkung zeigen, umfassen Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder Infektionen sowie andere antipsychotische Arzneimittel.

TREVICTA soll in Kombination mit Arzneimitteln, die die Aktivität des zentralen Nervensystems erhöhen (Psychostimulanzien wie Methylphenidat) mit Vorsicht angewendet werden.

### **Anwendung von TREVICTA zusammen mit Alkohol**

Es sollte kein Alkohol getrunken werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart. Bei neugeborenen Babys von Müttern, die Paliperidon im letzten Trimenon (in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft) angewendet haben, können

folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder –schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Dieses Arzneimittel kann mit der Muttermilch an den Säugling abgegeben werden und dem Säugling schaden. Daher sollten Sie nicht stillen, solange Sie dieses Arzneimittel anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Schwindel, extreme Müdigkeit und Sehstörungen können während der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten (siehe Abschnitt 4). Dies sollte bedacht werden, wenn volle Aufmerksamkeit erforderlich ist, z.B. beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen.

### **TREVICTA enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist TREVICTA anzuwenden?**

Dieses Arzneimittel wird von Ihrem Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie Ihre nächste Injektion benötigen. Es ist wichtig, dass Sie keine planmäßige Dosis verpassen. Wenn Sie einen Termin nicht wahrnehmen können, rufen Sie sofort Ihren Arzt an, damit Sie schnellstmöglich einen neuen Termin erhalten.

Sie erhalten einmal alle 3 Monate eine Injektion von TREVICTA entweder in den Oberarm oder in den Gesäßmuskel.

Abhängig von Ihren Beschwerden kann Ihr Arzt die Menge des Arzneimittels, die Sie in einer Dosis erhalten, zum Zeitpunkt der planmäßigen Injektion erhöhen oder verringern.

### Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie leichte Nierenprobleme haben, wird Ihr Arzt die geeignete TREVICTA-Dosis auf Grundlage der bisher von Ihnen erhaltenen 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat ermitteln. Wenn Sie mittelschwere oder schwere Probleme mit den Nieren haben, sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

### Ältere Patienten

Ihr Arzt wird die Dosis dieses Arzneimittels anpassen, wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist.

### **Wenn Sie mehr TREVICTA erhalten haben, als Sie benötigen**

Da dieses Arzneimittel unter medizinischer Aufsicht verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine zu hohe Dosis erhalten.

Bei Patienten, die zu viel Paliperidon erhalten haben, können folgende Beschwerden auftreten: Benommenheit oder Sedierung, schneller Herzschlag, niedriger Blutdruck, abnormes EKG oder langsame oder ungewöhnliche Bewegungen von Gesicht, Körper, Armen oder Beinen.

### **Wenn Sie die Anwendung von TREVICTA abbrechen**

Wenn Sie keine Injektionen mehr erhalten, können die Symptome Ihrer Schizophrenie zurückkehren. Setzen Sie dieses Arzneimittel daher nur ab, wenn Sie von Ihrem Arzt dazu aufgefordert werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie:**

- Blutgerinnsel in den Venen entwickeln, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen des Beines), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.
- Demenz haben und plötzlich eine Veränderung Ihres geistigen Zustands oder ein plötzliches Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite, oder eine undeutliche Sprache, selbst nur kurzfristig, entwickeln. Dies können Hinweise auf einen Schlaganfall sein.
- Fieber, Muskelsteifheit, Schweißausbrüche oder eine Bewusstseinsminderung (eine Erkrankung, die "malignes neuroleptisches Syndrom" genannt wird) entwickeln. Eine sofortige medizinische Behandlung könnte erforderlich sein.
- männlich sind und bei Ihnen eine langanhaltende oder schmerzhafte Erektion auftritt. Dies wird Priapismus genannt. Eine sofortige medizinische Behandlung könnte erforderlich sein.
- unwillkürliche rhythmische Bewegungen der Zunge, des Mundes und im Gesicht bemerken. Ein Absetzen von Paliperidon kann erforderlich sein.
- schwere allergische Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') entwickeln. Selbst wenn Sie früher Risperidon zum Einnehmen oder Paliperidon zum Einnehmen vertragen haben, können in seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten, nachdem Sie Paliperidon-Injektionen erhalten haben.
- eine Operation am Auge planen. Informieren Sie unbedingt Ihren Augenarzt, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden. Während einer Operation am Auge wegen einer Linsentrübung (Katarakt, grauer Star) kann es vorkommen, dass die Iris (der farbige Teil des Auges) während der Operation erschlafft (genannt „Floppy Iris Syndrom“), was zu einer Schädigung des Auges führen kann.
- wissen, dass Sie eine gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen haben, die zur Bekämpfung von Infektionen in Ihrem Blut benötigt werden.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten.

##### **Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- allgemeine Erkältungssymptome, Harnwegsinfektion, grippeähnliches Gefühl
- TREVICTA kann zu einer Erhöhung Ihrer Werte des Hormons „Prolaktin“ – nachgewiesen bei einem Bluttest – führen (dies kann Symptome hervorrufen, muss aber nicht). Wenn Symptome eines hohen Prolaktinwertes auftreten, können sie bei Männern ein Anschwellen der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen einschließen. Bei Frauen können sie Brustbeschwerden, Milchabsonderung aus den Brüsten, Ausbleiben einzelner Monatsblutungen oder andere Probleme mit Ihrem Zyklus einschließen.
- hoher Blutzuckerspiegel, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit
- Reizbarkeit, Depression, Angst
- Ruhelosigkeit
- Parkinsonismus: Dieser Zustand kann langsame oder gestörte Bewegungen, ein Gefühl von steifen oder festen Muskeln (das Ihre Bewegungen ruckartig macht) und manchmal sogar ein Gefühl des „Einfrierens“ und dann Wiederbeginns von Bewegungen einschließen. Andere Anzeichen für Parkinsonismus schließen einen langsamen, schlurfenden Gang, Zittern in Ruhe,



verstärkte Speichelabsonderung und/oder vermehrten Speichelfluss sowie einen Verlust der Ausdrucksfähigkeit des Gesichts ein.

- Ruhelosigkeit, sich schläfrig fühlen oder unaufmerksam sein
- Dystonie: Dies ist ein Zustand, der langsame oder anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktionen einschließt. Dies kann jeden Teil des Körpers betreffen (was zu einer anomalen Körperhaltung führen kann), allerdings betrifft Dystonie oft Teile des Gesichts einschließlich anomaler Bewegungen der Augen, des Mundes, der Zunge oder des Kiefers.
- Schwindel
- Dyskinesie: Dies ist ein Zustand, der unwillkürliche Muskelbewegungen einschließt und wiederholte, krampfartige oder windende Bewegungen oder Zuckungen einschließen kann.
- Tremor (Zittern)
- Kopfschmerzen
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck
- Husten, verstopfte Nase
- Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Verdauungsstörung, Zahnschmerzen
- erhöhte Leberwerte (Transaminasen) in Ihrem Blut
- Knochen- oder Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Ausbleiben der Monatsblutungen, Milchabsonderung aus den Brüsten
- Fieber, Schwäche, Erschöpfung (Müdigkeit)
- eine Reaktion an der Injektionsstelle einschließlich Juckreiz, Schmerzen und Schwellung.

**Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen**

- Lungenentzündung, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Nasennebenhöhlenentzündung, Blasenentzündung, Ohrinfektion, Mandelentzündung, Pilzinfektion der Nägel, Hautinfektion
- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen, die Sie vor Infektionen schützen, verminderte Anzahl der Blutplättchen (Blutzellen, die helfen, eine Blutung zu stoppen), Blutarmut
- allergische Reaktion
- Diabetes oder Verschlimmerung eines Diabetes, erhöhte Insulinwerte (ein Hormon zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels) in Ihrem Blut
- gesteigerter Appetit
- Appetitverlust, der zu einer Mangelernährung und zu einer Verringerung des Körpergewichts führt
- erhöhte Bluttriglyzeride (ein Fett), Anstieg des Cholesterinspiegels in Ihrem Blut
- Schlafstörungen, Erregungszustand (Manie). verminderter sexueller Antrieb, Nervosität, Alpträume
- tardive Dyskinesie (unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen Ihres Gesichts, Ihrer Zunge oder anderer Teile Ihres Körpers). Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie unwillkürliche rhythmische Bewegungen der Zunge, des Mundes und Gesichts erleben. Ein Absetzen dieses Arzneimittels kann notwendig sein.
- Ohnmachtsanfall, andauernder Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile, Schwindel nach dem Aufstehen, Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Verlust des Geschmacksinns oder anomales Geschmackempfinden, verminderte Empfindlichkeit der Haut für Schmerz und Berührung, ein Gefühl von Kribbeln, Stechen oder Taubheit der Haut
- verschwommenes Sehen, Augeninfektion oder Bindehautentzündung, trockenes Auge
- Gefühl, dass sich alles dreht (Drehschwindel), Ohrgeräusche, Ohrenscherzen
- eine Unterbrechung der Reizleitung zwischen den oberen und unteren Teilen des Herzens, anomale elektrische Reizleitung des Herzens, Verlängerung des QT-Intervalls Ihres Herzens, schneller Herzschlag nach dem Aufstehen, langsamer Herzschlag, anomale elektrische Ableitung des Herzens (Elektrokardiogramm oder EKG), ein flatteriges oder pochendes Gefühl in Ihrem Brustkorb (Palpitationen)

- niedriger Blutdruck, niedriger Blutdruck nach dem Aufstehen (daher können sich einige Personen, die dieses Arzneimittel anwenden, beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden)
- Kurzatmigkeit, Verengung der Atemwege, Keuchen, Halsschmerzen, Nasenbluten
- Bauchbeschwerden, Magen- oder Darminfektion, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit, übermäßige Blähungen
- erhöhte GGT (ein Leberenzym, das Gamma-Glutamyltransferase genannt wird) in Ihrem Blut, erhöhte Leberenzyme in Ihrem Blut
- Nesselsucht, Juckreiz, Hautausschlag, Haarausfall, Ekzem, trockene Haut, Hautrötung, Akne
- ein Anstieg der CPK (Creatinin-Phosphokinase) in Ihrem Blut, eines Enzyms, das manchmal bei Muskelschäden freigesetzt wird
- Muskelkrämpfe, Gelenksteifigkeit, Muskelschwäche, Nackenschmerzen
- Harninkontinenz, häufiges Urinieren, Schmerzen beim Urinieren
- erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung, Ausbleiben einzelner Monatsblutungen oder andere Probleme mit Ihrem Zyklus (Frauen), Brustbildung bei Männern, sexuelle Funktionsstörungen, Brustschmerzen
- Schwellung des Gesichts, Mundes, der Augen oder Lippen, Schwellung des Körpers, der Arme oder Beine
- eine Erhöhung der Körpertemperatur
- eine Veränderung in Ihrer Art zu gehen
- Brustkorbschmerzen, Brustkorbbeschwerden, Unwohlsein
- Verhärtung der Haut
- Sturzneigung.

**Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen**

- Augeninfektion
- durch Milben hervorgerufene Hautentzündung, Eiteransammlung unter der Haut
- erhöhte Anzahl von Eosinophilen (bestimmte Art von weißen Blutkörperchen) in Ihrem Blut
- ungenügende Ausschüttung eines Hormons, das die Urinmenge kontrolliert
- Zucker im Urin
- lebensgefährliche Komplikationen eines unkontrollierten Diabetes
- niedriger Blutzuckerspiegel
- übermäßiges Trinken von Wasser
- Verwirrtheit
- keine Bewegungen oder Reaktionen im wachen Zustand (Katatonie)
- Schlafwandeln
- Emotionslosigkeit
- Orgasmusunfähigkeit
- Malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Einschränkung oder Verlust des Bewusstseins, hohes Fieber und schwere Muskelsteifheit), Probleme mit den Blutgefäßen im Gehirn, einschließlich plötzlicher Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns (Schlaganfall oder „kleiner“ Schlaganfall), Unempfindlichkeit für Reize, Bewusstlosigkeit, Bewusstseinsbeschränkung, Krämpfe (Anfälle), Gleichgewichtsstörung
- anomale Koordination
- Glaukom (erhöhter Augeninnendruck)
- Probleme mit der Bewegung Ihrer Augen, Augenrollen, Überempfindlichkeit der Augen gegenüber Licht, verstärkter Tränenfluss, Rötung der Augen
- Vorhofflimmern (ein anomaler Herzrhythmus), unregelmäßiger Herzschlag
- Blutgerinnsel in den Venen, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen des Beines). Wenn Sie solche Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein
- Hitzegefühl
- Atemschwierigkeiten während des Schlafens (Schlaf-Apnoe)
- Lungenstauung
- knisternde Lungengeräusche

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, geschwollene Zunge, Stuhlinkontinenz, sehr harter Stuhl
- aufgesprungene Lippen
- durch Arzneimittel verursachter Hautausschlag, Verdickung der Haut, Schuppen
- Gelenkschwellung
- Unfähigkeit zu urinieren
- Brustbeschwerden, Vergrößerung Ihrer Brustdrüsen, Brustvergrößerung
- vaginaler Ausfluss
- sehr niedrige Körpertemperatur, Schüttelfrost, Durstgefühl
- Symptome von Arzneimittel-Entzug
- Ansammlung von Eiter durch eine Infektion der Injektionsstelle, tiefe Hautinfektion, eine Zyste an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle.

#### **Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar**

- gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen in Ihrem Blut benötigt werden
- schwere allergische Reaktion, die durch Fieber, Schwellung von Mund, Gesicht, Lippen oder Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Abfall des Blutdrucks gekennzeichnet ist
- gefährlich übermäßige Aufnahme von Wasser
- schlafbezogene Essstörung
- Koma durch unkontrollierten Diabetes
- Kopfwackeln
- Blutgerinnsel in der Lunge, die Brustschmerzen und Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.
- schnelle, flache Atmung, Lungenentzündung, die durch ein versehentliches Einatmen von Nahrung in die Lunge verursacht wird, Stimmstörungen
- verminderte Sauerstoffversorgung in Teilen Ihres Körpers (wegen vermindertem Blutfluss)
- eine Blockierung im Darm, Aufhören der Darmbewegungen, was zur Blockierung im Darm führt
- Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht)
- schwere allergische Reaktion mit Schwellung, die den Rachen betreffen und zu Schwierigkeiten beim Atmen führen kann
- Hautverfärbungen, schuppige, juckende (Kopf-)Haut
- anomale Körperhaltung
- bei neugeborenen Babys von Müttern, die TREVICTA während der Schwangerschaft angewendet haben, können Nebenwirkungen des Arzneimittels und/oder Entzugssymptome wie Reizbarkeit, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, Zittern, Schläfrigkeit, Atembeschwerden oder Schwierigkeiten beim Stillen auftreten
- Priapismus (eine anhaltende Erektion, wodurch ein chirurgisches Eingreifen erforderlich sein kann)
- ein Absinken der Körpertemperatur
- abgestorbene Hautzellen an der Injektionsstelle, ein Geschwür an der Injektionsstelle.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist TREVICTA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was TREVICTA enthält**

Der Wirkstoff ist Paliperidon.

Jede TREVICTA 175 mg-Fertigspritze enthält 273 mg Paliperidonpalmitat.

Jede TREVICTA 263 mg-Fertigspritze enthält 410 mg Paliperidonpalmitat.

Jede TREVICTA 350 mg-Fertigspritze enthält 546 mg Paliperidonpalmitat.

Jede TREVICTA 525 mg-Fertigspritze enthält 819 mg Paliperidonpalmitat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Polysorbat 20

Macrogol 4000

Citronensäure-Monohydrat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### **Wie TREVICTA aussieht und Inhalt der Packung**

TREVICTA ist eine weiße bis gebrochen weiße Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze, die Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor der Injektion kräftig schütteln werden, um die Suspension vor der Injektion zu durchmischen.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

### **Hersteller**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB “JOHNSON & JOHNSON” filiāle Latvijā  
Tel: +371 6789 3561

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im**

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

*Die folgenden Informationen sind für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt*

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt und sollten vom Arzt oder medizinischen Fachpersonal im Zusammenhang mit der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) gelesen werden.**



Anwendung alle 3 Monate



Spritze für mindestens 15 Sekunden kräftig schütteln

**Nur zur intramuskulären Anwendung. Nicht auf andere Arten anwenden.**

### **Wichtig**

Lesen Sie vor der Anwendung die Anweisungen vollständig durch. Die Schritt-für-Schritt-Hinweise zur Handhabung von TREVICTA erfordern besondere Aufmerksamkeit, um eine erfolgreiche Anwendung sicherzustellen.

TREVICTA muss vom medizinischen Fachpersonal als Einzel-Injektion verabreicht werden. Die Dosis **nicht** auf mehrere Injektionen verteilen.

TREVICTA ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Langsam, tief in einen Muskel injizieren und dabei darauf achten, nicht in ein Blutgefäß zu injizieren.

### Dosierung

TREVICTA soll **einmal alle 3 Monate** verabreicht werden.

### Vorbereitung

Entfernen Sie das Etikett von der Fertigspritze und kleben Sie es in die Patientenakte.

TREVICTA muss **länger und kräftiger** als die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat **geschüttelt werden**. Schütteln Sie die Fertigspritze mit der Spitze nach oben zeigend kräftig **für mindestens 15 Sekunden innerhalb von 5 Minuten vor der Anwendung** (siehe Schritt 2).

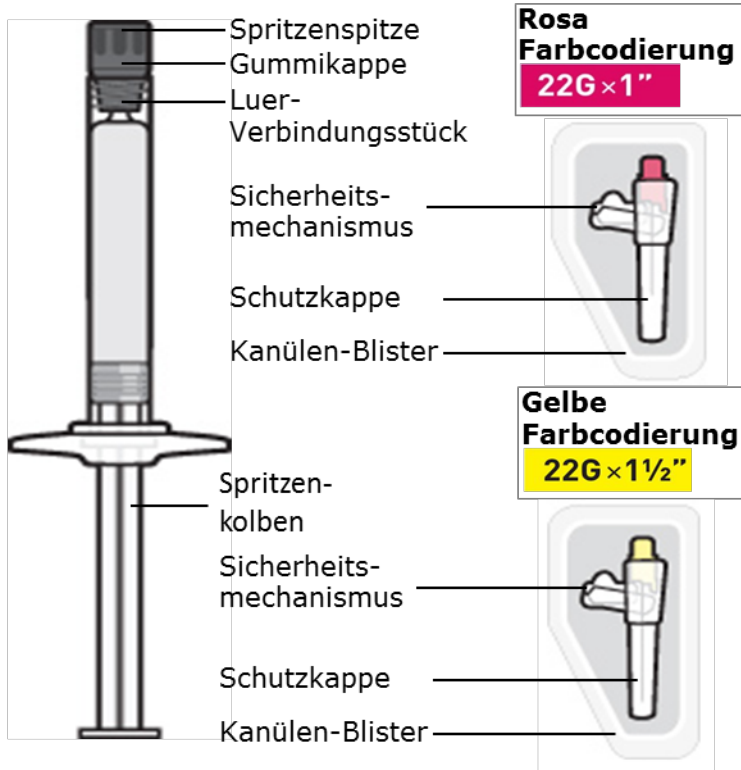
### Auswahl der dünnwandigen Sicherheitskanüle

Für die Verabreichung von TREVICTA sind dünnwandige Sicherheitskanülen ausgewählt worden. Es ist wichtig, **ausschließlich die in der TREVICTA-Packung mitgelieferten Kanülen zu verwenden**.

# Inhalt der Packung

## Fertigspritze

## Dünnwandige Sicherheitskanülen



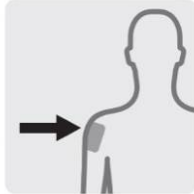


# 1

## Auswahl der Kanüle

Die Auswahl der Kanüle wird durch die Injektionsstelle und das Gewicht des Patienten bestimmt.

Bei einer **deltoidalen** Injektion



Bei Gewicht des Patienten von:

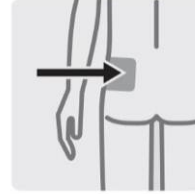
**Weniger als 90 kg**  
Rosa Farbcodierung

**22G × 1"**

**90 kg oder mehr**  
Gelbe Farbcodierung

**22G × 1½"**

Bei einer **glutealen** Injektion

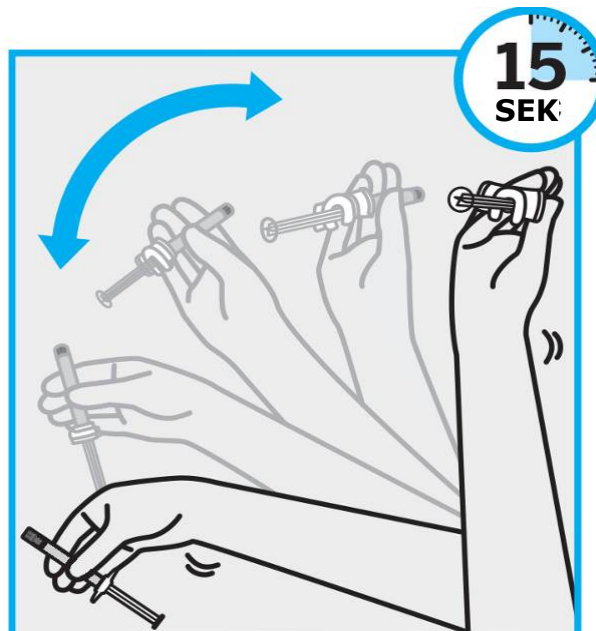


**Unabhängig vom Gewicht des Patienten:**  
Gelbe Farbcodierung

**22G × 1½"**



Die ungenutzte Kanüle ist sofort in einer dafür zugelassenen Entsorgungsbox zu entsorgen. Nicht für einen späteren Gebrauch aufbewahren.



Für mindestens 15 Sekunden  
**KRÄFTIG SCHÜTTELN**

Mit der Spitze nach oben zeigend, die Fertigspritze **KRÄFTIG** für mindestens 15 Sekunden mit einer **lockeren Bewegung aus dem Handgelenk SCHÜTTELN**, um eine homogene Suspension zu erhalten.

**HINWEIS:** Dieses Arzneimittel muss länger und kräftiger als die 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat geschüttelt werden.



Nach dem Schütteln sofort mit dem nächsten Schritt fortfahren. **Wenn mehr als 5 Minuten vor der Injektion verstrichen sind, die Fertigspritze mit der Spitze nach oben zeigend erneut** für mindestens 15 Sekunden **kräftig schütteln**, um das Arzneimittel zu re-suspendieren.

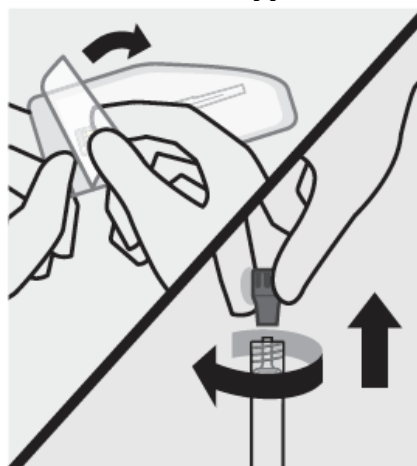
## Suspension prüfen



Nachdem die Fertigspritze für mindestens 15 Sekunden geschüttelt wurde, das Aussehen der Suspension im Sichtfenster prüfen.

Die Suspension soll homogen und von milchig weißer Farbe sein. Es ist auch normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

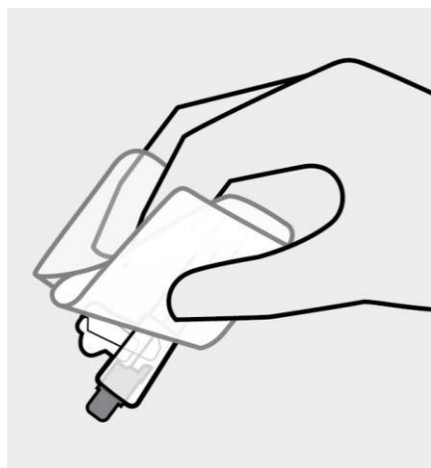
## Öffnen des Kanülen-Blisters und Entfernen der Kappe



Zunächst den Kanülen-Blisters durch Abziehen der Abdeckung halb öffnen. Auf eine saubere Oberfläche ablegen.

Dann die Fertigspritze aufrecht halten und die Gummikappe durch Drehen und Ziehen entfernen.

## Kanülen-Blisters greifen



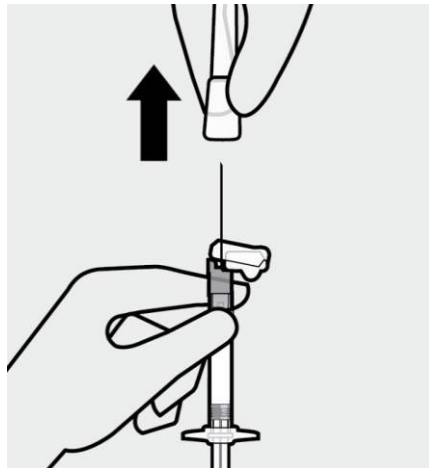
Die Abdeckung und die Plastikschale der Kanüle zurückbiegen. Dann vorsichtig die Schutzkappe durch den Blister greifen, wie gezeigt.

## Kanüle anbringen



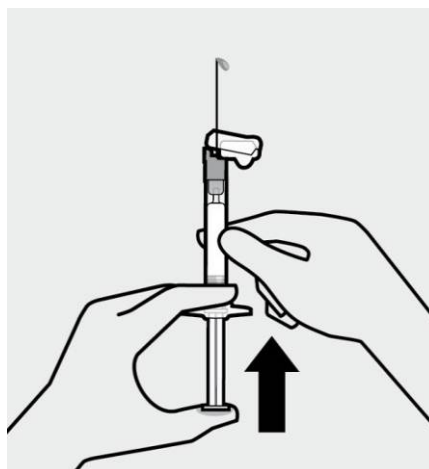
Mit der anderen Hand die Fertigspritze am Luer-Verbindungsstück greifen und an der Sicherheitskanüle mit einer einfachen Drehbewegung im Uhrzeigersinn befestigen. Den Blister **nicht** entfernen, bis die Fertigspritze und Kanüle fest verbunden sind.

## Schutzkappe entfernen



Die Schutzkappe gerade von der Kanüle abziehen.  
Die Schutzkappe dabei **nicht** drehen, da sich die Kanüle dadurch von der Spritze lösen kann.

## Luftblasen entfernen

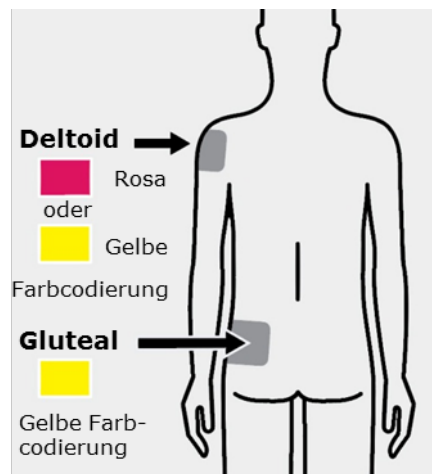


Halten Sie die Spritze aufrecht und tippen Sie sie leicht an, um evtl. Luftblasen an die Oberfläche steigen zu lassen.  
Entfernen Sie die Luft aus der Spritze durch langsames und vorsichtiges Herunterdrücken des Spritzenkolbens.

### 3

## Injektion

### Dosis injizieren



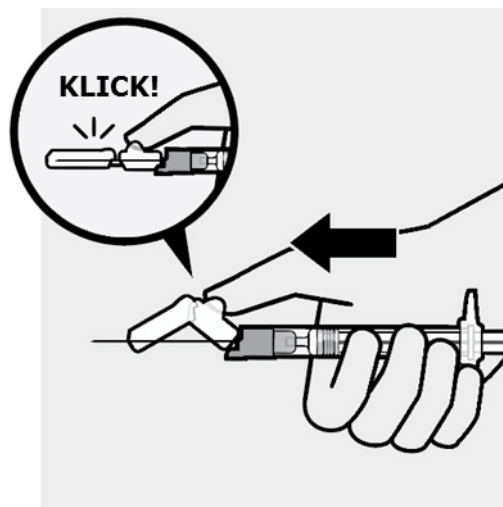
**Injizieren Sie den gesamten Inhalt der Spritze tief intramuskulär in den gewünschten deltoidalen oder glutealen Muskel.**

**Nicht auf andere Arten anwenden.**

### 4

## Nach der Injektion

### Kanüle sichern



Nach Abschluss der Injektion den Schutzmechanismus mit dem Daumen oder einer flachen Oberfläche aktivieren. Bei Aktivierung des Mechanismus ist ein Klicken zu hören.

## Richtig entsorgen



Die Spritze und die unbenutzte Kanüle in einer dafür zugelassenen Entsorgungsbox entsorgen.



Für die Verabreichung von TREVICTA sind speziell dünnwandige Sicherheitskanülen ausgewählt worden. Die unbenutzte Kanüle soll entsorgt und nicht für einen späteren Gebrauch aufgehoben werden.