INVEGA 6 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Retardtablette enthält 6 mg Paliperidon.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.
Beige, kapselförmige Dreischicht-Tabletten von 11 mm Länge und 5 mm Durchmesser mit Aufdruck "PAL 6".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INVEGA ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre.
INVEGA ist indiziert zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Schizophrenie (Erwachsene)

Die empfohlene Dosis von INVEGA zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen beträgt einmal täglich 6 mg, jeweils morgens einzunehmen. Eine anfängliche Dosistitration ist nicht erforderlich. Manche Patienten können von niedrigeren oder höheren Dosierungen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 3 mg bis 12 mg einmal täglich profitieren. Eine Dosisanpassung soll, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von mehr als 5 Tagen erfolgen sollten.

Schizoaffektive Störung (Erwachsene)

Die empfohlene Dosis von INVEGA zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Erwachsenen beträgt einmal täglich 6 mg, jeweils morgens einzunehmen. Eine anfängliche Dosistitration ist nicht erforderlich. Manche Patienten können von höheren Dosierungen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 6 mg bis 12 mg einmal täglich profitieren. Eine Dosisanpassung soll, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von mehr als 4 Tagen erfolgen sollten.

Umstellung auf andere Antipsychotika

Es liegen keine systematisch erhobenen Daten speziell zur Umstellung von Patienten von INVEGA auf andere Antipsychotika vor. Aufgrund unterschiedlicher pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Profile innerhalb der Gruppe der Antipsychotika ist eine klinische Überwachung erforderlich, wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥ 80 ml/min) gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Jedoch können, da ältere Patienten eine verringerte Nierenfunktion aufweisen können, Dosisanpassungen entsprechend dem jeweiligen Funktionsstatus der Niere erforderlich sein (siehe unten: Einschränkung der Nierenfunktion).
INVEGA soll bei älteren Patienten mit Demenz mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von INVEGA bei Patienten >65 Jahren mit schizoaffektiven Störungen wurde nicht untersucht.

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da INVEGA bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht worden ist, ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die empfohlene Initialdosis für Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) beträgt 3 mg einmal täglich. Die Dosis kann in Abhängigkeit von klinischem Ansprechen und Verträglichkeit auf 6 mg einmal täglich erhöht werden.
Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 10 bis < 50 ml/min), beträgt die empfohlene Initialdosis von INVEGA 1,5 mg täglich; nach einer klinischen Neubeurteilung kann diese auf einmal täglich 3 mg erhöht werden. Da INVEGA bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min nicht untersucht wurde, wird die Anwendung bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis von INVEGA zur Behandlung von Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahre beträgt 3 mg einmal täglich, jeweils morgens einzunehmen.
Jugendliche mit < 51 kg Körpergewicht: die empfohlene maximale Tagesdosis von INVEGA beträgt 6 mg.
Jugendliche mit ≥ 51 kg Körpergewicht: die empfohlene maximale Tagesdosis von INVEGA beträgt 12 mg.
Eine Dosisanpassung soll, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung auf Grundlage des individuellen Patientenbedarfs erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von 5 Tagen oder mehr erfolgen sollten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von INVEGA zur Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen zwischen 12 und 14

Jahren ist nicht erwiesen. Die zurzeit vorhandenen Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben, es können aber keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Es gibt keine entsprechende Anwendung bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren.
Schizoaffektive Störung: Die Sicherheit und Wirksamkeit von INVEGA zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren wurde nicht untersucht und ist nicht erwiesen. Es gibt keine entsprechende Anwendung bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren.

Sonstige besondere Populationen

Eine Dosisanpassung von INVEGA auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

INVEGA ist zum Einnehmen bestimmt. INVEGA muss als Ganzes mit Flüssigkeit geschluckt werden und darf nicht zerkaut, geteilt oder zerkleinert werden. Der Wirkstoff befindet sich in einer nicht resorbierbaren Hülle, die derart gestaltet ist, dass der Wirkstoff kontrolliert freigesetzt wird. Die Tablettenhülle wird zusammen mit nicht löslichen Bestandteilen des Tablettenkerns aus dem Körper ausgeschieden; Patienten sollten daher nicht beunruhigt sein, wenn sie gelegentlich etwas in ihrem Stuhl bemerken, das wie eine Tablette aussieht.
Die Einnahme von INVEGA soll in Bezug auf die Nahrungsaufnahme einheitlich gestaltet werden (siehe Abschnitt 5.2). Der Patient soll angehalten werden, INVEGA entweder immer auf nüchternen Magen oder immer mit dem Frühstück einzunehmen und nicht zwischen einer Einnahme im nüchternen oder im nicht-nüchternen Zustand zu wechseln.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schizoaffektiver Störung, die Paliperidon einnehmen, müssen aufgrund eines möglichen Wechsels von manischen zu depressiven Symptomen sorgfältig überwacht werden.

QT-Intervall

Vorsicht ist geboten, wenn INVEGA Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder 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, Muskelsteifigkeit, 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, sollen alle Antipsychotika, einschließlich INVEGA, abgesetzt werden.

Tardive Dyskinesie

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften wurden mit der Induktion einer tardiven Dyskinesie in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche rhythmische Bewegungen, vor allem der Zunge und/oder des Gesichtes, charakterisiert ist. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich INVEGA, in Betracht gezogen werden.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich INVEGA, berichtet. Eine Agranulozytose wurde nach Markteinführung sehr selten (<1/10.000 Patienten) berichtet. Patienten mit einer klinisch signifikant niedrigen Leukozytenzahl (WBC) in der Vorgeschichte oder einer Arzneimittel-induzierten Leukopenie/Neutropenie sollten während der ersten Monate der Therapie überwacht werden, und ein Absetzen von INVEGA sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls des WBC in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind. Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollten sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome hin oder auf Anzeichen einer Infektion hin überwacht werden. Eine sofortige Behandlung sollte erfolgen, wenn solche Symptome oder Anzeichen auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl <1 x 109/l) soll INVEGA abgesetzt und der WBC bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Während der Behandlung mit Paliperidon wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus berichtet. In einigen Fällen wurde über eine vorausgehende Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein kann. Damit einhergehend wurde sehr selten über eine Ketoazidose und selten über ein diabetisches Koma berichtet. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den gültigen Richtlinien zur antipsychotischen Behandlung wird empfohlen. Patienten, die mit atypischen Antipsychotika, einschließlich INVEGA, behandelt werden, sollten auf Symptome von Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin überwacht werden und Patienten mit Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glucosekontrolle hin beobachtet werden.

Gewichtszunahme

Bei der Anwendung von INVEGA wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überprüft werden.

Hyperprolaktinämie

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 auf Grund seiner alpha-blockierenden Wirkung zu einer orthostatischen Hypotonie führen. Nach den zusammengefassten Daten aus drei jeweils 6-wöchigen, placebokontrollierten Studien mit fixer Dosierung von INVEGA (3, 6, 9 und 12 mg) wurde eine orthostatische Hypotonie bei 2,5% der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmer berichtet, im Vergleich zu 0,8% der mit Placebo behandelten Studienteilnehmer. INVEGA 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 Anfallsschwelle herabsetzen können, soll INVEGA mit Vorsicht angewendet werden.

Potential für gastrointestinale Obstruktion

Da die INVEGA-Tablette nicht verformbar ist und auch im Gastrointestinaltrakt ihre Form nicht merklich verändert, soll INVEGA normalerweise nicht Patienten mit vorbestehender schwerer Stenose im Bereich des Gastrointestinaltrakts (pathologisch oder iatrogen) oder Patienten mit Dysphagie oder solchen mit großen Schwierigkeiten, Tabletten zu schlucken, verabreicht werden. Es gab selten Berichte über obstruktive Symptome bei Patienten mit bekannten Strikturen im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln, die eine nicht verformbare Darreichungsform mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung aufwiesen. Auf Grund der freisetzungsverzögernden Darreichungsform soll INVEGA nur bei Patienten angewendet werden, die in der Lage sind, die Tablette als Ganzes zu schlucken.

Erkrankungen mit verkürzter gastrointestinaler Passagezeit

Erkrankungen, die zu einer verkürzten gastrointestinalen Passagezeit führen, z.B. Erkrankungen, die mit schweren chronischen Durchfällen verbunden sind, können zu einer verminderten Resorption von Paliperidon führen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Paliperidon sind bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion erhöht und daher kann bei manchen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min liegen keine Daten vor. Paliperidon soll nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min angewendet werden.

Einschränkung der 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

INVEGA wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht. Die Erfahrungen mit Risperidon werden für Paliperidon als ebenfalls 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 betrug die Mortalität 4%, verglichen mit 3,1% unter Placebo.

Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten placebokontrollierten 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. INVEGA soll bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung von INVEGA an Patienten mit Parkinson-Krankheit oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollen Ärzte jeweils die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen, 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 antipsychotische Arzneimittel (einschließlich Risperidon) mit α-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3 – 4 Stunden zurückgebildet hat.
Regulierung der Körpertemperatur
Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit antipsychotischen Arzneimitteln in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von INVEGA an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.
Venöse Thromboembolie
Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) unter der Behandlung mit antipsychotischen Arzneimitteln 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 INVEGA 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.
Kinder und Jugendliche
In dieser Population sollte der sedierende Effekt von INVEGA engmaschig überwacht werden. Eine Änderung des Einnahmezeitpunktes von INVEGA kann die Auswirkungen einer Sedierung auf den Patienten positiv beeinflussen.
Wegen möglicher Auswirkungen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie auf das Wachstum und die sexuelle Reifung von Jugendlichen, sollte eine regelmäßige klinische Erhebung des endokrinologischen Status erwogen werden, einschließlich einer Messung von Körpergröße, Gewicht, Reifegrad, Überwachung des Menstruationszyklus und anderer potentieller prolaktinabhängiger Effekte.
Während der Behandlung mit INVEGA sollte ebenfalls eine regelmäßige Untersuchung auf extrapyramidale Symptome und andere Bewegungsstörungen durchgeführt werden.
Für spezielle Dosierungsempfehlungen in der pädiatrischen Population siehe Abschnitt 4.2.
Intraoperatives Floppy Iris Syndrom
Bei Patienten, die mit Arzneimitteln mit alpha1a-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie INVEGA, 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 alpha1a-adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potentielle Nutzen des Absetzens einer alpha1-blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn INVEGA 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 andere Antipsychotika und einige Antimalaria-Wirkstoffe (z.B. Mefloquin).
Potentielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch INVEGA
Bei Paliperidon sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch Cytochrom-P-450-Isoenzyme metabolisiert werden. In vitro-Studien zeigen, dass Paliperidon keine CYP1A2-Aktivität induziert.
Auf Grund der primären ZNS-Effekte von Paliperidon (siehe Abschnitt 4.8) soll INVEGA mit Vorsicht zusammen mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln, wie z.B. Anxiolytika, den meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opioiden, usw. oder Alkohol angewendet werden.
Paliperidon kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopamin-Agonisten antagonisieren. Wird eine solche Kombination als notwendig erachtet, insbesondere im Endstadium der Parkinson-Krankheit, so ist die niedrigste wirksame Dosierung der jeweiligen Therapie zu verordnen.
Aufgrund seines Potenzials, eine orthostatische Hypotonie auszulösen (siehe Abschnitt 4.4), kann es zu einem additiven Effekt kommen, wenn INVEGA mit anderen Therapeutika kombiniert wird, die dieses Potenzial besitzen, wie z.B. andere Antipsychotika, Trizyklika.
Vorsicht ist angeraten, wenn Paliperidon mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle herabsetzen (d.h. Phenothiazine oder Butyrophenone, Clozapin, Trizyklika oder SSRIs, Tramadol, Mefloquin, usw.).

Es wurde keine Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen zu INVEGA und Lithium durchgeführt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass eine pharmakokinetische Wechselwirkung auftritt.
Die gleichzeitige Gabe von INVEGA 12 mg einmal täglich und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2000 mg einmal täglich) hatte keinerlei Auswirkungen auf die Steady-state-Pharmakokinetik von Valproat. Die gleichzeitige Gabe von INVEGA und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten erhöhte die Exposition gegenüber Paliperidon (siehe unten).

Potentielle Beeinflussung von INVEGA 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 INVEGA und Paroxetin, einem potenten CYP2D6-Inhibitor, zeigten sich keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Paliperidon. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Paliperidon ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp) ist.
Die gleichzeitige Verabreichung von INVEGA 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 Verabreichung von Carbamazepin gibt. Größere Abnahmen der Paliperidon-Plasmakonzentration könnten bei höheren Dosen von Carbamazepin auftreten. Bei Einsatz von Carbamazepin sollte die Dosis von INVEGA neu beurteilt und, falls erforderlich, erhöht werden. Im umgekehrten Fall sollte beim Absetzen von Carbamazepin die Dosis von INVEGA neu beurteilt und, falls erforderlich, reduziert werden. Es dauert 2 bis 3 Wochen, bis eine vollständige Induktion erreicht ist, und beim Absetzen des Induktors klingt der Effekt über einen ähnlichen Zeitraum hinweg ab.
Andere Arzneimittel oder Phytopharmaka, die als Induktoren fungieren, wie zum Beispiel Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum) könnten ähnliche Effekte auf Paliperidon haben.
Arzneimittel, die sich auf die gastrointestinale Passagezeit auswirken, wie z.B. Metoclopramid, können die Resorption von Paliperidon beeinflussen.
Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis INVEGA 12 mg und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (zwei 500 mg Tabletten einmal täglich) führte zu einer Erhöhung um etwa 50% der C_{max} und AUC von Paliperidon. Nach klinischer Beurteilung ist eine Dosisreduzierung von INVEGA zu erwägen, wenn INVEGA zusammen mit Valproat verabreicht wird.

Gleichzeitige Anwendung von INVEGA mit Risperidon

Die gleichzeitige Anwendung von INVEGA mit oralem Risperidon wird nicht empfohlen, da es sich bei Paliperidon um den aktiven Metaboliten von Risperidon handelt und die Kombination der beiden zu einer additiven Exposition mit Paliperidon führen kann.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Paliperidon erwies 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 Antipsychotika (einschließlich Paliperidon) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. INVEGA soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Ist während der Schwangerschaft ein Absetzen der Behandlung erforderlich, so soll dies nicht abrupt geschehen.

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. INVEGA soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In den nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Effekte 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 (siehe Abschnitt 4.8) geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Den Patienten ist deshalb anzuraten, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit gegenüber INVEGA bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Rahmen klinischer Studien an Erwachsenen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Sedierung/Somnolenz, Parkinsonismus, Akathisie, Tachykardie, Tremor, Dystonie, Infektion der oberen Atemwege, Angst, Schwindel, Gewichtszunahme, Übelkeit, Agitiertheit, Obstipation, Erbrechen, Fatigue, Depression, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Hypertonie, Asthenie, Rückenschmerzen, QT- Verlängerung im EKG und Husten. Zu den dem Anschein nach dosisabhängigen Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Sedierung/Somnolenz, Parkinsonismus, Akathisie, Tachykardie, Dystonie, Schwindel, Tremor, Infektion der oberen Atemwege, Dyspepsie und muskuloskelettale Schmerzen.

In Studien zu schizoaffektiven Störungen hatte, im Vergleich zu den Studienteilnehmern, die INVEGA als Monotherapie erhielten, ein größerer Anteil der Studienteilnehmer der gesamten INVEGA-Dosisgruppe, die eine Begleittherapie mit einem Antidepressivum oder Stimmungsstabilisierer erhielten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien und nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen mit Paliperidon, wobei die Häufigkeitskategorie nach klinischen Studien an Erwachsenen mit INVEGA berechnet wurde. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Influenza	Pneumonie, Atemwegsinfektion, Zystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis	Augeninfektion, Onychomykose, Cellulitis, Acarodermatitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie, Anämie, Hämatokrit reduziert	Agranulozytose[c], Neutropenie, Eosinophilenzahl erhöht	
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie[a]	inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons[c], Glucose im Urin	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit	Diabetes mellitus[d], Hyperglykämie, Zunahme des Taillenumfangs, Anorexie, Triglyzeride erhöht	Wasser- Intoxikation, diabetische Ketoazidose[c], Hypoglykämie, Polydipsie, Cholesterin erhöht	Hyperinsulinämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit[e]	Manie, Agitiertheit, Depression, Angst	Schlafstörungen, Verwirrtheit, verminderte Libido, Anorgasmie, Nervosität, Albträume	Abstumpfung[c]	
Erkrankungen des Nervensystems	Parkinsonismus[b], Akathisie[b], Sedierung/Som-	Dystonie[b], Schwindel, Dyskinesie[b],	tardive Dyskinesie, Konvulsion[e], Synkope,	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrale	

	nolenz, Kopfschmerz	Tremor[b]	psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie	Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli[c], Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad[c], diabetisches Koma[c], Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination, Titubation des Kopfes[c]	
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen	Photophobie, Konjunktivitis, trockenes Auge	Glaukom, Störung der Augenbewegung[c], Augenrollen[c], erhöhter Tränenfluss, okulare Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen		AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, Bradykardie, Tachykardie	Sinusarrhythmie EKG-Veränderungen, Palpitationen	Vorhofflimmern, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom[c]	
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie, Hypertonie	Hypotonie	Lungenembolie, Venenthrombose, Ischämie, Erröten	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		pharyngo-laryngealer Schmerz, Husten, verstopfte Nase	Dyspnoe, Keuchen, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Hyperventilation, Aspirationspneumonie, Kongestion der Atemwege, Dysphonie	Lungenstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen	geschwollene Zunge, Gastroenteritis, Dysphagie, Flatulenz	Pankreatitis[c], mechanischer Ileus, paralytischer Ileus, Stuhlinkontinenz, Koprostase[c], Cheilitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht	Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag	Urtikaria, Alopezie, Ekzem, Akne	Angioödem, Arzneimittelexanthem[c], Hyperkeratose, trockene Haut, Erythem, Hautverfärbung, seborrhoisches Ekzem, Schuppen	
Skelettmusku-		muskuloskeletta-	Kreatinphospho-	Rhabdomyoly-	

latur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		le Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	kinase erhöht, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwellung, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	se[c], anomale Körperhaltung[c]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Pollakisurie, Harnretention, Dysurie		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)[c]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö	erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Menstruationsstörungen[c], Galaktorrhö, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen, Brustbeschwerden	Priapismus[c], verspätete Menstruation[c], Gynäkomastie, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung[c], Sekretion aus der Brustdrüse, vaginaler Ausfluss	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Asthenie, Fatigue	Gesichtsödem, Ödem[e], Schüttelfrost, Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Durst, Thoraxschmerzen, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein	Hypothermie[c], Körpertemperatur erniedrigt[c], Arzneimittelentzugssyndrom[c], Induration[c]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz		

[a] Siehe „Hyperprolaktinämie“ unten.
[b] Siehe „Extrapyramidale Störungen“ unten.
[c] Nicht beobachtet in klinischen Studien mit INVEGA, aber nach der Markteinführung von Paliperidon
[d] In placebokontrollierten Zulassungsstudien wurde Diabetes mellitus bei 0,05% der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmern berichtet im Vergleich zu einer Rate von 0% in der Placebogruppe. Die Gesamtinzidenz aus allen klinischen Studien betrug 0,14% bei allen mit INVEGA behandelten Studienteilnehmern.
[e] Schlaflosigkeit schließt ein: Einschlafstörung, Durchschlafstörung; Konvulsion schließt ein: Grand-Mal-Anfall; Ödem schließt ein: generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem. Menstruationsstörungen schließt ein: unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, 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.
Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Risperidon-Formulierungen beobachtet, wobei diese auch unter INVEGA auftreten könnten.
Erkrankungen des Nervensystems: zerebrovaskuläre Störung
Augenerkrankungen: Floppy Iris Syndrom (intraoperativ)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rasselgeräusche der Lunge
Nebenwirkungen von besonderem Interesse für die Wirkstoffklasse
Extrapyramidale Symptome (EPS)

In klinischen Schizophrenie-Studien zeigte sich kein Unterschied zwischen Placebo und den 3 mg bzw. 6 mg Dosierungen von INVEGA. Eine Dosisabhängigkeit der EPS war bei den beiden höheren Dosierungen von INVEGA (9 und 12 mg) zu beobachten. In den Studien zu schizoaffektiven Störungen wurde eine EPS-Inzidenz beobachtet, die ohne einen eindeutigen Zusammenhang mit der Dosis über der des Placebos in allen Dosisgruppen lag.
EPS schlossen folgende Begriffe in einer zusammenfassenden Auswertung ein: Parkinsonismus (einschließlich verstärkte Speichelsekretion, muskuloskelettale Steifheit, Parkinsonismus, vermehrter Speichelfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelanspannung, Akinesie, Steifheit der Nackenmuskulatur, Muskelsteifheit, parkinsonähnlicher Gang, abnormer Glabellareflex und parkinsonähnlicher Ruhetremor), Akathisie (einschließlich Akathisie, innere Unruhe, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Dyskinesie (Dyskinesie, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie (einschließlich Dystonie, Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus) und Tremor. Es ist anzumerken, dass ein breiteres Spektrum an Symptomen aufgeführt ist, welches nicht notwendigerweise extrapyramidalen Ursprungs ist.

Gewichtszunahme

In klinischen Schizophrenie-Studien wurden jeweils die Anteile der Studienteilnehmer verglichen, die in Bezug auf die Gewichtszunahme ein Kriterium von ≥ 7% des Körpergewichts erfüllten, wobei sich, jeweils verglichen mit Placebo, für INVEGA 3 mg und 6 mg eine ähnliche Häufigkeit einer Gewichtszunahme und jeweils verglichen mit Placebo für INVEGA 9 mg und 12 mg eine höhere Häufigkeit einer Gewichtszunahme ergab.
In klinischen Studien zu schizoaffektiven Störungen wies im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Studienteilnehmern (1%) ein höherer Prozentsatz der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmer (5%) eine Gewichtszunahme von ≥ 7% auf. In der Studie, in der zwei Dosisgruppen untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.1), trat die Gewichtszunahme von ≥ 7% in der Gruppe mit der niedrigeren Dosis (3-6 mg) bei 3%, in der Gruppe mit der höheren Dosis (9-12 mg) bei 7% und in der Placebo-Gruppe bei 1% der Studienteilnehmer auf.

Hyperprolaktinämie

In klinischen Schizophrenie-Studien war ein Anstieg der Serum-Prolaktinwerte unter INVEGA bei 67% der Studienteilnehmer zu beobachten. Nebenwirkungen, die auf einen Anstieg des Prolaktinspiegels hinweisen können (z.B. Amenorrhö, Galaktorrhö, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie), wurden bei insgesamt 2% der Studienteilnehmer berichtet. Die höchsten mittleren Anstiege der Serum-Prolaktinkonzentration zeigten sich allgemein am 15. Behandlungstag; sie lagen jedoch beim Endpunkt der Studie noch immer über den Ausgangswerten.

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.
Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon. Das Sicherheitsprofil von Risperidon kann relevant sein.

Ältere Patienten

In einer mit älteren Studienteilnehmern mit Schizophrenie durchgeführten Studie zeigte sich ein ähnliches Sicherheitsprofil wie bei anderen Altersgruppen. INVEGA wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht. In klinischen Studien mit einigen anderen atypischen Antipsychotika wurden ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer Kurzzeitstudie und zwei Langzeitstudien mit Paliperidon-Retardtabletten, die bei Jugendlichen ab 12 Jahre mit Schizophrenie durchgeführt wurden, war das allgemeine Sicherheitsprofil mit dem von Erwachsenen vergleichbar. Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen war in der gepoolten Schizophrenie-Population bei Jugendlichen (ab 12 Jahre, n = 545), die INVEGA erhielten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar; ausgenommen waren folgende Nebenwirkungen, die häufiger bei Jugendlichen, die INVEGA erhielten, als bei Erwachsenen, die INVEGA erhielten, berichtet wurden (und häufiger als unter Placebo):
Sedierung/Somnolenz, Parkinsonismus, Gewichtszunahme, Infektion der oberen Atemwege, Akathisie und Tremor wurden bei Jugendlichen sehr häufig berichtet (≥ 1/10); abdominale Schmerzen, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Akne, Dysarthrie, Gastroenteritis, Epistaxis, Ohrinfektion, erhöhte Triglyzeride im Blut und Vertigo wurden bei Jugendlichen häufig berichtet (≥ 1/100, < 1/10).

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In einer placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit fixer Dosierung bei Jugendlichen war die Inzidenz von EPS für alle Dosierungen von INVEGA im Vergleich zu Placebo höher mit einer zunehmenden Häufigkeit von EPS bei höheren Dosierungen. Über alle Studien bei Jugendlichen hinweg traten EPS in jeder INVEGA-

Dosierung häufiger bei Jugendlichen als bei Erwachsenen auf.

Gewichtszunahme

In einer placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit fixer Dosierung bei Jugendlichen trat bei einem höheren Anteil der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmer (6-19%, abhängig von der Dosis) eine Zunahme des Körpergewichts von ≥ 7% im Vergleich zu mit Placebo behandelten Studienteilnehmern (2%) auf. Es gab keine klare Dosisabhängigkeit. In der Langzeitstudie über 2 Jahre berichteten die Studienteilnehmer, die INVEGA sowohl in der doppelblinden als auch in der offenen Studie erhielten, von einer mäßigen Gewichtszunahme (4,9 kg).

Bei Jugendlichen sollte die Gewichtszunahme gegenüber der mit dem normalen Wachstum erwarteten beurteilt werden.

Prolaktin

In der offenen, bis zu 2-jährigen Langzeitstudie mit INVEGA bei Jugendlichen mit Schizophrenie war die Inzidenz eines erhöhten Prolaktinspiegels bei Mädchen 48% und bei Jungen 60%.

Nebenwirkungen, die auf einen erhöhten Prolaktinspiegel hindeuten (z.B. Amenorrhö, Galaktorrhö, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie), wurden bei insgesamt 9,3% der Studienteilnehmer berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 berichtet. Im Falle einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt waren.

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die Retard-Formulierung des Präparats 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. Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle in Kombination mit einem Laxans sind ebenfalls in Betracht zu ziehen. 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

INVEGA 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_2- und dopaminerge D_2-Rezeptoren. Paliperidon blockiert darüber hinaus auch $alpha_1$-adrenerge Rezeptoren und blockiert, in geringerem Ausmaß, H_1-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_2-Antagonist ist, von dem angenommen wird, dass er die positiven Symptome der Schizophrenie mildert, führt es in geringerem Maße zu einer Katalepsie 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

Schizophrenie

Die Wirksamkeit von INVEGA in der Behandlung von Schizophrenie wurde in drei multizentrischen, placebokontrollierten, doppelblinden, 6-wöchigen Studien an Studienteilnehmern, welche die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, nachgewiesen. Die Dosierungen von INVEGA, die über die drei Studien hinweg variierten, reichten von 3 bis 15 mg einmal täglich. Der primäre Endpunkt in Bezug auf die Wirksamkeit war definiert als die Abnahme der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Skala)-Werte, wie die nachfolgende Tabelle zeigt. PANSS ist eine validierte, mehrere Punkte umfassende Skala bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindse-

ligkeit/Erregung und Angst/Depression. Am Tag 4 war bei allen untersuchten Dosierungen von INVEGA ein Unterschied zu Placebo erkennbar (p<0,05). Als sekundäre Endpunkte waren die Personal and Social Performance (PSP)-Skala sowie die Clinical Global Impression Severity (CGI-S)-Skala vorgegeben. In allen drei Studien war INVEGA in Bezug auf PSP und CGI-S dem Placebo überlegen.
Die Wirksamkeit wurde zudem als sekundärer Endpunkt durch die Berechnung der Ansprechrate (definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores ≥30%) beurteilt.

Schizophrenie-Studien: PANSS-Gesamt-Score (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) - Veränderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt mit Fortführung der letzten Beobachtungs-(Werte) nach der Methode LOCF („last observation carried forward“) für die Studien R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 und R076477-SCH-305: Population für die „Intent-to-Treat“ Analyse

	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303 Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	(N=126) 94,1 (10,74) -4,1 (23,16)		(N=123) 94,3 (10,48) -17,9 (22,23) <0,001 -13,7 (2,63)	(N=122) 93,2 (11,90) -17,2 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)	(N=129) 94,6 (10,98) -23,3 (20,12) <0,001 -18,9 (2,60)
R076477-SCH-304 Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	(N=105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N=111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N=111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) <0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	(N=120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N=123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) <0,001 -11,6 (2,35)		(N=123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) <0,001 -12,9 (2,34)	

Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte bedeutet eine Besserung. In allen 3 Studien wurde eine aktive Kontrolle (Olanzapin in einer Dosierung von 10 mg) eingesetzt. LOCF = last observation carried forward. Die 1-7 Version des PANSS wurde verwendet. In der Studie R076477-SCH-305 wurde auch eine Dosierung von 15 mg eingesetzt, jedoch werden die Ergebnisse für diese Dosierung hier nicht dargestellt, da diese über der empfohlenen Tageshöchstdosis von 12 mg liegt.

Schizophrenie-Studien: Anteil der Studienteilnehmer mit Responder-Status zum Endpunkt LOCF („last observation carried forward“)
Studien R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 und R076477-SCH-305, „Intent-to-Treat“ Daten

	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303 N Responder, n (%) Non-Responder, n (%) P-Wert (vs. Placebo)	 126 38 (30,2) 88 (69,8) --		 123 69 (56,1) 54 (43,9) <0,001	 122 62 (50,8) 60 (49,2) 0,001	 129 79 (61,2) 50 (38,8) <0,001
R076477-SCH-304 N Responder, n (%) Non-Responder, n (%) P-Wert (vs. Placebo)	 105 36 (34,3) 69 (65,7) --		 110 55 (50,0) 55 (50,0) 0,025		 111 57 (51,4) 54 (48,6) 0,012
R076477-SCH-305 N Responder, n (%) Non-Responder, n (%) P-Wert (vs. Placebo)	 120 22 (18,3) 98 (81,7) --	 123 49 (39,8) 74 (60,2) 0,001		 123 56 (45,5) 67 (54,5) <0,001	

In einer Langzeitstudie zur Bewertung der Nachhaltigkeit der Wirkung war INVEGA im Vergleich zu Placebo signifikant besser wirksam in Bezug auf die Symptomkontrolle und die Verzögerung von Schizophrenie-Rezidiven. Nach 6wöchiger Behandlung einer akuten Episode und weiteren 8 Wochen der Stabilisierung mit INVEGA (Dosierung zwischen 3 und 15 mg 1mal täglich) wurden die Patienten im Doppelblindverfahren randomisiert, um entweder weiterhin mit INVEGA oder mit Placebo behandelt zu werden, bis ein Rezidiv der

Schizophrenie-Symptome bei ihnen auftrat. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da in Bezug auf die Wirksamkeit bei den mit INVEGA behandelten Patienten eine signifikant längere Zeitdauer bis zum Rezidiv erkennbar war als bei Placebo (p = 0,0053).

Schizoaffektive Störungen

Die Wirksamkeit von INVEGA bei der akuten Behandlung psychotischer oder manischer Symptome bei schizoaffektiven Störungen wurde in zwei placebokontrollierten, 6-wöchigen Studien an Erwachsenen (Ältere ausgenommen) untersucht. Die aufgenommenen Studienteilnehmer 1) erfüllten die DSM-IV-Kriterien für schizoaffektive Störungen gemäß Bestätigung durch das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV-Störungen, 2) wiesen eine Gesamtpunktzahl auf der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von mindestens 60 auf und 3) zeigten ausgeprägte Stimmungssymptome anhand von mindestens 16 Punkten auf der Young Mania Rating Scale (YMRS) und/oder auf der Hamilton-Skala-21 für Depression (HAM-D 21). Zur Studienpopulation gehörten Studienteilnehmer mit schizoaffektiven Störungen des bipolaren und depressiven Typs. In einer dieser Studien wurde die Wirksamkeit an 211 Studienteilnehmern beurteilt, die flexible Dosen INVEGA (3-12 mg einmal täglich) erhielten. In der anderen Studie wurde die Wirksamkeit an 203 Studienteilnehmern beurteilt, die einer der zwei INVEGA-Dosisstufen zugewiesen wurden: 6 mg mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 3 mg (n = 105) oder 12 mg mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 9 mg (n = 98) einmal täglich. Beiden Studien gehörten Studienteilnehmer an, die INVEGA entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Stimmungsstabilisierern und/oder Antidepressiva erhielten. Die Dosisgabe erfolgte jeweils morgens ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten. Die Wirksamkeit wurde unter Anwendung der PANSS beurteilt.

Die INVEGA-Gruppe in der Studie mit der flexiblen Dosierung (Dosis zwischen 3 und 12 mg/täglich, mittlere Modaldosis von 8,6 mg/täglich) und die höhere INVEGA-Dosisgruppe (12 mg/täglich mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 9 mg/täglich) in der Studie mit zwei Dosisstufen war Placebo in Bezug auf PANSS in Woche 6 jeweils überlegen. In der Gruppe mit der niedrigeren Dosis (6 mg/täglich mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 3 mg/täglich) in der Studie mit zwei Dosisstufen unterschied sich INVEGA in Bezug auf PANSS nicht signifikant von Placebo. Nur wenige Teilnehmer erhielten in beiden Studien eine Dosis von 3 mg. Eine Wirksamkeit dieser Dosis konnte nicht nachgewiesen werden. Statistisch überlegene Verbesserungen von manischen Symptomen anhand YMRS (sekundäre Wirksamkeitsskala) konnten bei Patienten in der Studie mit der flexiblen Dosis und bei Patienten mit der höheren INVEGA-Dosis in der zweiten Studie beobachtet werden.

Fasst man die Ergebnisse beider Studien zusammen (gepoolte Studiendaten), hat INVEGA die psychotischen und manischen Symptome der schizoaffektiven Störungen am Endpunkt im Vergleich zu Placebo verbessert, wenn es entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Stimmungsstabilisierern und/oder Antidepressiva verabreicht wurde. Dennoch war insgesamt gesehen in Bezug auf PANSS und YMRS die Wirkung einer Monotherapie größer als diese einer Therapie in Kombination mit Antidepressiva und/oder Stimmungsstabilisierern. Außerdem war INVEGA in der gepoolten Population im Hinblick auf die psychotischen Symptome nicht wirksam bei Patienten, die gleichzeitig Stimmungsstabilisierer und/oder Antidepressiva erhielten, aber diese Population war klein (30 Patienten in der Paliperidon-Gruppe und 20 Patienten in der Placebogruppe). Zusätzlich war in der ITT-Population von Studie SCA-3001 die Wirkung auf psychotische Symptome von Patienten, die gleichzeitig Stimmungsstabilisierer und/oder Antidepressiva erhielten, in Bezug auf PANSS, deutlich weniger ausgeprägt und statistisch nicht-signifikant. Eine Wirkung von INVEGA auf depressive Symptome konnte in diesen Studien nicht gezeigt werden, wurde aber in einer Langzeitstudie mit der langwirksamen injizierbaren Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) nachgewiesen (weiter unten in diesem Abschnitt beschrieben).

Eine Subgruppen-Analyse zeigte keinen Wirksamkeitsunterschied in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter oder geographischer Region. Die Daten reichten nicht aus, um ethnische Wirksamkeitsunterschiede zu untersuchen. Die Wirksamkeit wurde zudem als sekundärer Endpunkt durch Berechnung der Response-Rate (definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores ≥30% und des CGI-C Score ≤2) beurteilt.

Studien zu schizoaffektiven Störungen: Primärer Wirksamkeitsparameter, Veränderung des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zum Ausgangswert in den Studien R076477-SCA-3001 und R076477-SCA-3002: „Intent-to-Treat“-Daten				
	Placebo	Niedrigere INVEGA-Dosis (3 – 6 mg)	Höhere INVEGA-Dosis (9 – 12 mg)	Flexible INVEGA-Dosis (3 – 12 mg)
R076477-SCA-3001 Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	(N=107) 91,6 (12,5) -21,7 (21,4)	(N=105) 95,9 (13,0) -27,4 (22,1) 0,187 -3,6 (2,7)	(N=98) 92,7 (12,6) -30,6 (19,1) 0,003 -8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)

Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	91,7 (12,1) -10,8 (18,7)			92,3 (13,5) -20,0 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)

Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte deutet auf eine Verbesserung hin. Fortführung der letzten Beobachtungs-(Werte) nach der Methode LOCF („last observation carried forward“).

Studien zu schizoaffektiven Störungen: Sekundärer Wirksamkeitsparameter, Anteil der Studienteilnehmer mit Responder-Status zum Endpunkt LOFC: Studien R076477-SCA-3001 und R076477-SCA-3002: „Intent-to-Treat“ Daten				
	Placebo	Niedrigere INVEGA-Dosis (3 – 6 mg)	Höhere INVEGA-Dosis (9 – 12 mg)	Flexible INVEGA-Dosis (3 – 12 mg)
R076477-SCA-3001 N Responder, n (%) Non-Responder, n (%) P-Wert (vs. Placebo)	 107 43 (40,2) 64 (59,8) --	 104 59 (56,7) 45 (43,3) 0,008	 98 61 (62,2) 37 (37,8) 0,001	
R076477-SCA-3002 N Responder, n (%) Non-Responder, n (%) P-Wert (vs. Placebo)	 93 26 (28,0) 67 (72,0) --			 210 85 (40,5) 125 (59,5) 0,046
Response ist definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zu Baseline ≥30% und CGI-C Score ≤2				

In einer Langzeitstudie zur Beurteilung der Aufrechterhaltung der Wirkung war die langwirksame injizierbare Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) gegenüber Placebo signifikant wirksamer bei der Symptomkontrolle und der Verzögerung von Rezidiven der psychotischen, manischen und depressiven Symptome der schizoaffektiven Störung. Die Patienten wurden nach einer 13-wöchigen erfolgreichen Behandlung einer akuten psychotischen oder affektiven Episode und zusätzlicher 12-wöchiger Stabilisierung mit der langwirksamen injizierbaren Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat, Dosen von 50 bis 150 mg) für eine 15-monatige doppelblinde Phase der Studie zur Rezidivprävention randomisiert. Sie erhielten entweder weiterhin die langwirksame injizierbare Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) oder Placebo bis sie ein Rezidiv der schizoaffektiven Symptome erlitten. Die Studie zeigte bei Patienten, die mit der langwirksamen injizierbaren Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) behandelt wurden, eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs gegenüber Placebo (p<0,001).

Kinder und Jugendliche

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

Die Wirksamkeit von INVEGA zur Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen zwischen 12 und 14 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Wirksamkeit von INVEGA bei jugendlichen Studienteilnehmern mit Schizophrenie (INVEGA N = 149, Placebo N = 51) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 6-wöchigen Studie untersucht, die eine gewichtsbasierte fixe Dosierung über einen Dosisbereich von 1,5 mg/Tag bis 12 mg/Tag als Gruppendesign nutzte. Die Studienteilnehmer waren 12-17 Jahre alt und erfüllten die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie. Die Wirksamkeit wurde durch die Anwendung von PANSS ermittelt. Diese Studie zeigte die Wirksamkeit der mittleren Dosisgruppe von INVEGA bei jugendlichen Studienteilnehmern mit Schizophrenie. Zusätzlich wurde durch Dosierungsanalyse die Wirksamkeit der 3 mg, 6 mg und 12 mg Dosis einmal täglich gezeigt.

Schizophrenie-Studie bei Jugendlichen: R076477-PSZ-3001: 6-wöchig, fixe Dosierung, placebokontrolliert „Intent-to-Treat“-Analyse. Veränderung zum Zeitpunkt des LOCF-Endpunktes im Vergleich zum Ausgangswert				
	Placebo N=51	INVEGA Niedrige Dosis 1,5 mg N=54	INVEGA Mittlere Dosis 3 oder 6 mg* N=48	INVEGA Hohe Dosis 6 oder 12 mg** N=47

Änderung im PANSS-Score Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	90,6 (12,13) -7,9 (20,15)	91,6 (12,54) -9,8 (16,31) 0,508 -2,1 (3,17)	90,6 (14,01) -17,3 (14,33) 0,006 -10,1 (3,27)	91,5 (13,86) -13,8 (15,74) 0,086 -6,6 (3,29)
Responder-Analyse Responder, n (%) Non-Responder, n (%) P-Wert (vs. Placebo)	17 (33,3) 34 (66,7)	21 (38,9) 33 (61,1) 0,479	31 (64,6) 17 (35,4) 0,001	24 (51,1) 23 (48,9) 0,043
Response ist definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zu Baseline ≥ 20% Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte deutet auf eine Verbesserung hin. Fortführung der letzten Beobachtungs-(Werte) nach der Methode LOCF („last observation carried forward“).				

* Mittlere Dosisgruppe: 3 mg für Studienteilnehmer < 51 kg, 6 mg für Studienteilnehmer ≥ 51 kg

** Hohe Dosisgruppe: 6 mg für Studienteilnehmer < 51 kg, 12 mg für Studienteilnehmer ≥ 51 kg

Die Wirksamkeit von INVEGA über einen flexiblen Dosisbereich von 3 mg/Tag bis 9 mg/Tag bei jugendlichen Studienteilnehmern (ab 12 Jahre) mit Schizophrenie (INVEGA N = 112, Aripiprazol N = 114) wurde auch in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie, die eine 8-wöchige, doppelblinde Akutphase und eine 18-wöchige, doppelblinde Erhaltungsphase einschloss, untersucht. Die Änderungen im PANSS-Gesamt-Score im Vergleich zu Baseline von Woche 8 und Woche 26 waren zwischen den INVEGA- und Aripiprazolgruppen zahlenmäßig gleich. Außerdem war der Unterschied des Patientenanteils der in Woche 26 ≥ 20% Verbesserung im PANSS-Gesamt- Score zeigte zwischen den beiden Behandlungsgruppen zahlenmäßig gleich.

Schizophrenie-Studie bei Jugendlichen: R076477-PSZ-3003: 26-wöchig, flexible Dosierung, aktiv-kontrolliert „Intent-to-Treat“-Analyse. Veränderung zum Zeitpunkt des LOCF-Endpunktes im Vergleich zum Ausgangswert		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Änderung im PANSS-Score		
8. Woche, akuter Endpunkt		
Mittlerer Baseline-Wert (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Mittlere Veränderung (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-Wert (vs. Aripiprazol)	0,935	
Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	0,1 (1,83)	
Änderung im PANSS-Score		
Endpunkt nach 26 Wochen		
Mittlerer Baseline-Wert (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Mittlere Veränderung (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-Wert (vs. Aripiprazol)	0,877	
Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	-0,3 (2,20)	
Responder-Analyse		
Endpunkt nach 26 Wochen		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-Responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-Wert (vs. Aripiprazol)	0,444	
Response ist definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zu Baseline ≥ 20% Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte deutet auf eine Verbesserung hin. Fortführung der letzten Beobachtungs-(Werte) nach der Methode LOCF („last observation carried forward“).		

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA ist innerhalb des empfohlenen klinischen Dosierungsbereichs dosisproportional.

Resorption

Nach Anwendung einer Einzeldosis zeigt INVEGA eine allmählich ansteigende Freisetzungsrate, die ein stetiges Anwachsen der Plasmakonzentration ermöglicht, bis ca. 24 Stunden nach der Anwendung die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) erreicht wird. Bei einmal täglicher Dosierung von INVEGA werden bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer Steady-state-Konzentrationen innerhalb von 4 – 5 Tagen nach der Anwendung erreicht.

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon. Die Freisetzungscharakteristika von INVEGA resultieren in minimalen Schwankungsbreiten zwischen den Spitzen- und Talkonzentrationen im Vergleich zu jenen, die bei Risperidon-Präparaten mit sofortiger Freisetzung beobachtet wurden (Fluktuationsindex: 38% gegenüber

125%).
Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA beträgt 28% (90% KI bei 23% bis 33%).
Bei Einnahme von Paliperidon-Retardtabletten mit einer standardisierten Mahlzeit mit hohem Fett- und Kaloriengehalt liegen die C_{max}- und AUC-Werte für Paliperidon im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen um bis zu 50 – 60% höher.

Verteilung

Paliperidon wird rasch verteilt. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 487 l. Die Plasmaproteinbindung von Paliperidon beträgt 74%. Es bindet primär an α_1-saures Glykoprotein und Albumin.

Biotransformation und Elimination

Eine Woche nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 1 mg ^{14}C-Paliperidon mit sofortiger Freisetzung wurden 59% der Gesamtdosis unverändert im Urin ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass Paliperidon in der Leber nicht extensiv metabolisiert wird. Ungefähr 80% der verabreichten Radioaktivität wurden im Urin und 11% in den Faeces wiedergefunden. In vivo wurden insgesamt 4 Stoffwechselwege identifiziert, wobei auf keinen mehr als 6,5% 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 INVEGA. In-vitro-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten keine wesentliche Hemmwirkung von Paliperidon auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Isoenzyme wie CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Paliperidon beträgt etwa 23 Stunden.
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Paliperidon ein Substrat des P-gp und ein schwacher Inhibitor des P-gp bei hohen Konzentrationen ist. In-vivo-Daten liegen nicht vor, und die klinische Relevanz ist unbekannt.

Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. In einer Studie an Studienteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Studienteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Elimination von Paliperidon nahm mit abnehmender Nierenfunktion ab. Die Gesamt-Clearance von Paliperidon war bei Studienteilnehmern mit eingeschränkter Nierenfunktion um 32% bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] = 50 bis < 80 ml/min), um 64% bei mäßiger (CrCl = 30 bis < 50 ml/min) und um 71% bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl = < 30 ml/min) verringert. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertzeit von Paliperidon betrug bei Studienteilnehmern mit leichter, mäßiger und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion jeweils 24, 40 bzw. 51 Stunden, im Vergleich zu 23 Stunden bei Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 80 ml/min).

Ältere Patienten

Daten einer Pharmakokinetik-Studie mit älteren Studienteilnehmern (Alter ≥ 65 Jahre, N = 26) wiesen darauf hin, dass die scheinbare Steady-state-Clearance von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA um 20% niedriger, verglichen mit der erwachsener Studienteilnehmer (Alter 18-45 Jahre, N = 28), war. Allerdings ergab die populationspharmakokinetische Analyse bei schizophrenen Studienteilnehmern keine erkennbaren Alterseffekte nach entsprechender Korrektur für eine altersbedingte Abnahme der CrCl.

Jugendliche

Die systemische Exposition von Paliperidon bei jugendlichen Studienteilnehmern (ab 15 Jahre) war mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 51kg wurde eine 23% höhere Exposition beobachtet als bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 51kg. Das Alter allein hatte keinen Einfluss auf die Exposition.

Ethnische Zugehörigkeit

In der populationspharmakokinetischen Analyse ergaben sich keine Anzeichen für ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA.

Geschlecht

Die scheinbare Clearance von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA liegt bei Frauen um ca. 19% niedriger als bei Männern. Diese Differenz lässt sich überwiegend durch Unterschiede in der fettfreien Körpermasse und bei der Kreatinin-Clearance zwischen Männern und Frauen erklären.

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. Eine populationspharmakokinetische Auswertung zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Der Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei Ratten und Kaninchen zeigte Paliperidon keine teratogenen Wirkungen. In Reproduktionsstudien an Ratten unter Verwendung von Risperidon, welches bei der Ratte und beim Menschen extensiv in Paliperidon umgewandelt wird, wurden eine Reduktion des Geburtsgewichts und im Überleben der Nachkommen beobachtet. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernvermögen und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden. In einer Reihe von Tests zeigte Paliperidon keine Genotoxizität. 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. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem längerfristigen Dopamin-D_2-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Erkenntnisse zu Tumoren bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
In einer 7-wöchigen Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten, die orale Dosen bis zu 2,5 mg/kg/Tag Paliperidon erhielten, was einer Exposition von ungefähr der klinischen Exposition basierend auf der AUC entspricht, wurden keine Effekte auf Wachstum, sexuelle Reifung und Reproduktionsverhalten beobachtet. Paliperidon in Dosen bis zu 2,5 mg/kg/Tag hat die neurobehaviorale Entwicklung der Männchen nicht beeinträchtigt. Bei Weibchen wurde bei 2,5 mg/kg/Tag ein Effekt auf Lernen und Gedächtnis beobachtet. Dieser Effekt wurde nach Behandlungsende nicht beobachtet. In einer 40-wöchigen Toxizitätsstudie an juvenilen Hunden, die orale Dosen bis zu 5 mg/kg/Tag Risperidon (das weitgehend zu Paliperidon umgewandelt wird) erhielten, wurden ab einer 3 mal höheren klinischen Exposition basierend auf der AUC, Effekte auf die sexuelle Reifung, das Wachstum der Röhrenknochen und die Mineraldichte des Femur beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Macrogol 200 000
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Macrogol 7 000 000
Eisen(III)-oxid (E172)
Hyetellose
Macrogol 3350 Celluloseacetat
Überzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Carnaubawachs
Drucktinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flaschen: Nicht über 30° C lagern. Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Blisterpackungen: Nicht über 30° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen:
Weiße Flasche aus High-Density-Polyethylen (HDPE), induktionsversiegelt, mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen. Jede Flasche enthält 2 Beutel (Beutel bestehen aus nahrungsmittelsicherem Polyethylen) mit je 1 g Silicagel (Siliciumdioxid).
Packungen zu je 30 oder 350 Retardtabletten.

Blisterpackungen:
Polyvinylchlorid (PVC), laminiert mit einer Durchdrückfolie aus Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/Aluminium.
Packungen zu je 14, 28, 30, 49, 56 oder 98 Retardtabletten.
Oder
weißes Polyvinylchlorid (PVC), laminiert mit einer Durchdrückfolie aus Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/ Aluminium.
Packungen zu je 14, 28, 30, 49, 56 oder 98 Retardtabletten.
Oder
Durchdrückpackung aus orientierter Polyamid (OPA)-Aluminium-Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium-Folie.
Packungen zu je 14, 28, 49, 56 oder 98 Retardtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. Zulassungsnummer
EU/1/07/395/006-010, 026-030, 045-048, 059-060, 068-070

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
25. Juni 2007 / 25. Juni 2012

10. Stand der Information
Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.