# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

***Baceq 25 mg Depot-Injektionssuspension***
***Baceq 50 mg Depot-Injektionssuspension***
***Baceq 75 mg Depot-Injektionssuspension***
***Baceq 100 mg Depot-Injektionssuspension***
***Baceq 150 mg Depot-Injektionssuspension***
***Baceq 150 mg und 100 mg Depot-Injektionssuspension***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Baceq 25 mg Depot-Injektionssuspension*
Jede Fertigspritze enthält 39 mg Paliperidonpalmitat in 0,25 ml entsprechend 25 mg Paliperidon.

*Baceq 50 mg Depot-Injektionssuspension*
Jede Fertigspritze enthält 78 mg Paliperidonpalmitat in 0,5 ml entsprechend 50 mg Paliperidon.

*Baceq 75 mg Depot-Injektionssuspension*
Jede Fertigspritze enthält 117 mg Paliperidonpalmitat in 0,75 ml entsprechend 75 mg Paliperidon.

*Baceq 100 mg Depot-Injektionssuspension*
Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat in 1 ml entsprechend 100 mg Paliperidon.

*Baceq 150 mg Depot-Injektionssuspension*
Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat in 1,5 ml entsprechend 150 mg Paliperidon.

*Packung zur Aufnahme der Behandlung*
*Baceq 100 mg Depot-Injektionssuspension*
Jede Fertigspritze enthält 156 mg Paliperidonpalmitat in 1 ml entsprechend 100 mg Paliperidon.

*Baceq 150 mg Depot-Injektionssuspension*
Jede Fertigspritze enthält 234 mg Paliperidonpalmitat in 1,5 ml entsprechend 150 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

*Baceq* wird zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

Bei bestimmten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie und früherem Ansprechen auf orales Paliperidon oder Risperidon kann Paliperidon ohne vorherige Einstellung auf eine orale Behandlung angewendet werden, wenn die psychotischen Symptome leicht bis mittelschwer sind und eine Behandlung mit einem Depot-Antipsychotikum erforderlich ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit *Baceq* mit einer Dosis von 150 mg an Behandlungstag 1 und 100 mg eine Woche später (Tag 8) zu beginnen. Beide Dosen sollten in den Deltamuskel verabreicht werden, um schnell therapeutische Konzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 5.2). Die dritte Dosis soll einen Monat nach der zweiten Initialdosis verabreicht werden. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 75 mg. Einige Patienten können je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit auch von niedrigeren oder höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 25 bis 150 mg profitieren. Für Patienten, die übergewichtig oder adipös sind, können Dosen im oberen Bereich erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Nach der zweiten Initialdosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden.

Die Anpassung der Erhaltungsdosis kann monatlich erfolgen. Bei Dosisanpassung muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung von *Baceq* berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2), da die vollständige Auswirkung der Erhaltungsdosen erst nach einigen Monaten erkennbar sein kann.

*Umstellung von oralem retardiertem Paliperidon oder oralem Risperidon auf Baceq*
Die Behandlung mit *Baceq* sollte, wie in Abschnitt 4.2 oben beschrieben, begonnen werden. Während der Erhaltungstherapie mit monatlichen *Baceq*-Dosen können Patienten, die bisher auf verschiedene Dosen der Paliperidon-Retardtabletten stabil eingestellt waren, eine vergleichbare Paliperidon-Exposition im *Steady-State* durch Injektion erreichen. Die *Baceq*-Erhaltungsdosen, die zur Erreichung vergleichbarer *Steady-State*-Expositionen notwendig sind, sind in folgender Tabelle dargestellt:

| **Dosen von Paliperidon-Retardtabletten und *Baceq*, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition während der Erhaltungstherapie erforderlich sind** | |
|---|---|
| **Bisherige Dosis der Paliperidon-Retardtablette** | ***Baceq*-Injektion** |
| 3 mg täglich | 25–50 mg einmal pro Monat |
| 6 mg täglich | 75 mg einmal pro Monat |
| 9 mg täglich | 100 mg einmal pro Monat |
| 12 mg täglich | 150 mg einmal pro Monat |

Die bisherige Einnahme von oralem Paliperidon oder Risperidon kann mit Beginn der Behandlung mit *Baceq* beendet werden. Einige Patienten können von einem allmählichen Absetzen profitieren. Einige Patienten, die von höheren oralen Paliperidondosen (z. B. 9–12 mg täglich) zu glutealen Injektionen mit *Baceq* wechseln, können während der ersten 6 Monate nach der Umstellung niedrigere Plasmaexpositionen haben. Daher können während der ersten 6 Monate der Umstellung alternativ deltoidale Injektionen in Betracht gezogen werden.

*Umstellung von Risperidon in Depotform auf Baceq*
Bei Patienten, die von Risperidon in Depotform umgestellt werden, kann anstelle der Verabreichung der nächsten vorgesehenen Injektion die Therapie mit *Baceq* begonnen werden. Die Verabreichung

von *Baceq* sollte dann in monatlichen Abständen fortgeführt werden. Das in Abschnitt 4.2 oben beschriebene einwöchige Anfangsdosierungsschema einschließlich der intramuskulären Injektionen an Tag 1 bzw. Tag 8 ist nicht erforderlich. Patienten, die zuvor auf verschiedene Dosen von Risperidon in Depotform eingestellt wurden, können während der Erhaltungstherapie mit monatlichen *Baceq*-Dosen gemäß folgender Staffelung eine vergleichbare *Steady-State*-Paliperidon-Exposition erreichen:

| **Depot-Risperidon-Dosen und *Baceq*-Dosen, die zur Erreichung einer vergleichbaren Paliperidon-Exposition im *Steady-State* erforderlich sind** | |
|---|---|
| **Bisherige Depot-Risperidon-Dosis** | ***Baceq*-Injektion** |
| 25 mg alle 2 Wochen | 50 mg einmal pro Monat |
| 37,5 mg alle 2 Wochen | 75 mg einmal pro Monat |
| 50 mg alle 2 Wochen | 100 mg einmal pro Monat |

Das Absetzen der bisherigen antipsychotischen Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Bei Absetzen von *Baceq* muss die verzögerte Wirkstofffreisetzung berücksichtigt werden. Die Notwendigkeit zur weiteren Verabreichung von Arzneimitteln zur Behandlung fortbestehender extrapyramidaler Symptome (EPS) sollte regelmäßig überprüft werden.

Ausgelassene Dosen

*Vermeidung des Auslassens von Dosen*
Es wird empfohlen, die zweite Anfangsdosis von *Baceq* eine Woche nach der ersten Dosis zu verabreichen. Um das Auslassen einer Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die zweite Dosis 4 Tage vor oder nach Ablauf dieser Woche (Tag 8) verabreicht werden. Ebenso wird empfohlen, die dritte und die nachfolgenden Injektionen nach dem Anfangsschema monatlich zu verabreichen. Um das Auslassen einer monatlichen Dosis zu vermeiden, kann den Patienten die Injektion bis zu 7 Tage vor oder nach Ablauf des Monats verabreicht werden.

Wenn der Termin für die zweite *Baceq*-Injektion (Tag 8 ± 4 Tage) verpasst wird, hängt der empfohlene Neubeginn von dem Zeitraum ab, der seit der ersten Injektion bei dem Patienten vergangen ist.

*Zweite Anfangsdosis ausgelassen (< 4 Wochen nach der ersten Injektion)*
Wenn seit der ersten Injektion weniger als 4 Wochen vergangen sind, sollte dem Patienten so schnell wie möglich die zweite Injektion von 100 mg in den Deltamuskel verabreicht werden. Eine dritte *Baceq*-Injektion von 75 mg sollte 5 Wochen nach der ersten Injektion (unabhängig vom Zeitpunkt der zweiten Injektion) in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden. Danach sollte der normale monatliche Zyklus von 25-mg- bis 150-mg-Injektionen je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten in den Delta- oder Glutealmuskel angewendet werden.

*Zweite Anfangsdosis ausgelassen (4 bis 7 Wochen nach der ersten Injektion)*
Wenn seit der ersten *Baceq*-Injektion 4 bis 7 Wochen vergangen sind, setzen Sie die Dosierung mit zwei Injektionen von 100 mg auf folgende Weise fort:
1. so schnell wie möglich eine Injektion in den Deltamuskel,
2. eine weitere Injektion in den Deltamuskel eine Woche später,
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit beim Patienten.

*Zweite Anfangsdosis ausgelassen (> 7 Wochen nach der ersten Injektion)*
Wenn seit der ersten *Baceq*-Injektion mehr als 7 Wochen vergangen sind, sollte die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit *Baceq* begonnen werden.

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (1 Monat bis 6 Wochen)*
Nach Behandlungsbeginn wird ein monatlicher *Baceq*-Injektionszyklus empfohlen. Wenn seit der letzten Injektion weniger als 6 Wochen vergangen sind, sollte so schnell wie möglich die zuvor eingestellte Dosis verabreicht werden, gefolgt von Injektionen in monatlichen Abständen.

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Wochen bis 6 Monate)*
Wenn mehr als 6 Wochen seit der letzten *Baceq*-Injektion vergangen sind, sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

*Bei Patienten, die mit einer Dosis von 25 bis 100 mg eingestellt wurden*
1. so schnell wie möglich eine Injektion in der gleichen Dosismenge, auf die der Patient zuvor eingestellt wurde, in den Deltamuskel,
2. eine weitere Injektion in den Deltamuskel (gleiche Dosis) eine Woche später (Tag 8),
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten.

*Bei Patienten, die mit 150 mg eingestellt wurden*
1. so schnell wie möglich eine Injektion in der 100-mg-Dosis in den Deltamuskel,
2. eine weitere Injektion in der 100-mg-Dosis in den Deltamuskel eine Woche später (Tag 8),
3. Fortsetzung des normalen monatlichen Zyklus von Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel von 25 mg bis 150 mg je nach Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit bei dem jeweiligen Patienten.

*Monatliche Erhaltungsdosis ausgelassen (> 6 Monate)*
Wenn seit der letzten *Baceq*-Injektion mehr als 6 Monate vergangen sind, sollte die Dosierung entsprechend der Beschreibung oben für den empfohlenen Beginn der Behandlung mit *Baceq* begonnen werden.

<u>Besondere Patientengruppen</u>

*Ältere Patienten*
Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre ist nicht erwiesen.

Die empfohlene *Baceq*-Dosierung für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion entspricht im Allgemeinen der Dosierung für jüngere erwachsende Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da bei älteren Patienten jedoch eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegen kann, ist u. U. eine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe *Einschränkung der Nierenfunktion* unten für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

*Einschränkung der Nierenfunktion*
Paliperidon wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) wird empfohlen, die *Baceq*-Behandlung mit einer Dosis von 100 mg an Behandlungstag 1 und 75 mg eine Woche später, jeweils in den Deltamuskel verabreicht, zu beginnen. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 50 mg bzw. 25 bis 100 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung von *Baceq* nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

*Einschränkung der Leberfunktion*
Basierend auf den Erfahrungswerten für orales Paliperidon ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Dosis erforderlich. Da Paliperidon in Bezug auf Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei diesen

Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paliperidon bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

*Baceq* ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Es darf nicht auf andere Art angewendet werden. Es ist langsam und tief in den Delta- oder Glutealmuskel zu injizieren. Jede Injektion sollte von einer medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Verabreichung sollte als Einzelinjektion erfolgen. Die Dosis sollte nicht in mehreren Injektionen gegeben werden.

Die Anfangsdosen an Tag 1 und Tag 8 müssen jeweils in den Deltamuskel verabreicht werden, um schnell therapeutische Konzentrationen zu erreichen (siehe Abschnitt 5.2). Nach der zweiten Initialdosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltamuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden. Bei Schmerzen an der Injektionsstelle sollte ein Wechsel vom Gluteal- zum Deltamuskel (oder umgekehrt) erwogen werden, wenn die Beschwerden an der Injektionsstelle nicht gut toleriert werden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird zudem empfohlen, zwischen der linken und der rechten Seite zu wechseln (siehe unten).

Anweisungen zur Anwendung und Handhabung von *Baceq* siehe „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“ am Ende der Packungsbeilage.

*Verabreichung in den Deltamuskel*
Die empfohlene Kanülengröße für die Verabreichung der Anfangsdosen und der Erhaltungsdosis von *Baceq* in den Deltamuskel richtet sich nach dem Gewicht des Patienten. Für Patienten ≥ 90 kg wird die 22-G-Kanüle mit 1½ Zoll (38,1 mm x 0,72 mm) empfohlen. Für Patienten < 90 kg wird die 23-G-Kanüle mit 1 Zoll (25,4 mm x 0,64 mm) empfohlen. Deltoidale Injektionen sollten abwechselnd in beide Deltamuskeln erfolgen.

*Verabreichung in den Glutealmuskel*
Für die Verabreichung der *Baceq*-Erhaltungsdosen in den Glutealmuskel wird die 22-G-Kanüle mit 1½ Zoll (38,1 mm x 0,72 mm) empfohlen. Die Verabreichung sollte in den oberen äußeren Quadranten des Glutealbereichs erfolgen. Gluteale Injektionen sollten abwechselnd in beide Glutealmuskeln erfolgen.

## 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

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

*Baceq* sollte nicht zur Behandlung von akuten 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 sowie 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, soll Paliperidon abgesetzt werden.

Tardive Dyskinesie/extrapyramidale Symptome

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 Gesichts charakterisiert ist. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Paliperidon, in Betracht gezogen werden.

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.
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 *Baceq* sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls der 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 $10^9$/l) soll *Baceq* abgesetzt und die WBC bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die vorher orales Risperidon oder orales Paliperidon toleriert hatten, in seltenen Fällen über eine anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitte 4.1 und 4.8).

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die *Baceq*-Behandlung abgebrochen werden. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen entsprechend der klinischen Symptomatik einzuleiten und der Patient ist bis zum Rückgang der Anzeichen und Symptome zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 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 Richtlinien zur antipsychotischen Behandlung wird empfohlen. Patienten, die mit Paliperidon 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 Paliperidon wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überprüft werden.

Anwendung bei Patienten mit prolaktinabhängigen Tumoren

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 einem vorbestehenden Tumor, der möglicherweise prolaktinabhängig ist, mit Vorsicht angewendet werden.

Orthostatische Hypotonie

Paliperidon kann bei einigen Patienten aufgrund seiner alpha-blockierenden Wirkung zu einer orthostatischen Hypotonie führen. Nach den zusammengefassten Daten aus drei jeweils 6-wöchigen, placebokontrollierten Studien mit fixer Dosierung von Paliperidon-Retardtabletten (3, 6, 9 und 12 mg) wurde eine orthostatische Hypotonie bei 2,5 % der mit oralem Paliperidon behandelten Prüfungsteilnehmer berichtet, im Vergleich zu 0,8 % der mit Placebo behandelten Prüfungsteilnehmer. Paliperidon 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 Paliperidon mit Vorsicht angewendet werden.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Paliperidon sind bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion erhöht und daher wird bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung von Paliperidon nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Paliperidon wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. Paliperidon soll bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall haben, mit Vorsicht angewendet werden.

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 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.

Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Verschreibung von Paliperidon an Patienten mit Morbus Parkinson 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 Antipsychotika (einschließlich Risperidon) mit alpha-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit oralem Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. 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. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von Paliperidon 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 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 Paliperidon 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

Die unbeabsichtigte Injektion von *Baceq* in ein Blutgefäß ist zu vermeiden.

Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln mit alpha1a-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie Paliperidon, 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 potenzielle 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.

Sonstige Bestandteile

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn Paliperidon 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). Diese Liste ist indikativ und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch *Baceq*

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

Auf Grund der primären ZNS-Effekte von Paliperidon (siehe Abschnitt 4.8) soll Paliperidon 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 Dopaminagonisten antagonisieren. Wird eine solche Kombination als notwendig erachtet, insbesondere im Endstadium von Morbus Parkinson, 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 Paliperidon mit anderen Arzneimitteln 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, Trizyklika oder SSRIs, Tramadol, Mefloquin usw.).

Die gleichzeitige Verabreichung 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 Wechselwirkungsstudie zu Paliperidon und Lithium durchgeführt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass eine pharmakokinetische Wechselwirkung auftritt.

Potenzielle Beeinflussung von *Baceq* 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 Verabreichung 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 Verabreichung von Carbamazepin gibt. Größere Abnahmen der Paliperidon-Plasmakonzentration könnten bei höheren Dosen von Carbamazepin auftreten. Bei Einsatz von Carbamazepin sollte die Dosis von *Baceq* neu beurteilt und, falls erforderlich, erhöht werden. Im umgekehrten Fall sollte beim Absetzen von Carbamazepin die Dosis von *Baceq* neu beurteilt und, falls erforderlich, reduziert werden.

Die gleichzeitige Verabreichung 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 Paliperidon-Injektion zu erwarten. Diese Wechselwirkung wurde mit *Baceq* bisher nicht untersucht.

Gleichzeitige Anwendung von *Baceq* und Risperidon oder oral eingenommenem Paliperidon

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

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

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. *Baceq* 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 *Baceq* bekannt ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Rahmen von klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Angst, Infektion der oberen Atemwege, Reaktion an der Injektionsstelle, Parkinsonismus, Gewichtszunahme, Akathisie, Agitiertheit, Sedierung/Somnolenz, Übelkeit, Obstipation, Schwindel, muskuloskelettale Schmerzen, Tachykardie, Tremor, Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Fatigue und Dystonie. Akathisie und Sedierung/Somnolenz scheinen dabei dosisabhängig zu sein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien mit Paliperidon gemeldeten Nebenwirkungen, wobei die Häufigkeitskategorie nach klinischen Studien mit Paliperidonpalmitat berechnet wurde. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *Sehr häufig* (≥ 1/10); *Häufig* (≥ 1/100, < 1/10); *Gelegentlich* (≥ 1/1.000, < 1/100); *Selten* (≥ 1/10.000, < 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[a]** |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Influenza | Pneumonie, Bronchitis, Atemwegsinfektion, Sinusitis, Cystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, subkutaner Abszess | Augeninfektion, Acarodermatitis | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | Leukozytenzahl erniedrigt, Anämie | Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilenzahl erhöht | Agranulozytose |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | | Überempfindlichkeit | | anaphylaktische Reaktion |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Endokrine Erkrankungen** | | Hyperprolaktinämie[b] | | inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Glucose im Urin | |
| **Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen** | | Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit | Diabetes mellitus[d], Hyperinsulinämie, gesteigerter Appetit, Anorexie, Triglyceride im Blut erhöht, Cholesterin im Blut erhöht | diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie, Polydipsie | Wasser-Intoxikation |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Schlaflos-igkeit[e] | Agitiertheit, Depression, Angst | Schlafstörungen, Manie, verminderte Libido, Nervosität, Albträume | Katatonie, Verwirrtheit, Schlafwandeln, Abstumpfung, Anorgasmie | schlafbezogene Essstörung |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | Parkinsonismus[c], Akathisie[c], Sedierung/ Somnolenz, Dystonie[c], Schwindel, Dyskinesie[c], Tremor, Kopfschmerzen | tardive Dyskinesie, Synkope, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeits-störung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie | malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrale Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli, Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad, Konvulsion[e], Gleichgewichts-störung, anomale Koordination, Titubation des Kopfes | diabetisches Koma |
| **Augenerkrank-ungen** | | | verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, trockenes Auge | Glaukom, okulomotorische Störungen, Augenrollen, Photophobie, erhöhter Tränenfluss, okulare Hyperämie | Floppy-Iris-Syndrom (intraoperativ) |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | | Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen | | |
| **Herzerkrank-ungen** | | Tachykardie | AV-Block, Erregungsleitungs-störungen, QT-Verlängerung im EKG, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Bradykardie, EKG-Veränderungen, Palpitationen | Vorhofflimmern, Sinusarrhythmie | |
| **Gefäßerkrank-ungen** | | Hypertonie | Hypotonie, orthostatische Hypotonie | Lungenembolie, Venenthrombose, Erröten | Ischämie |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | Husten, verstopfte Nase | Dyspnoe, pharyngolaryngealer Schmerz, Epistaxis | Schlaf-Apnoe-Syndrom, Lungenstauung, Kongestion der Atemwege, Rasselgeräusche, Keuchen | Hyperventi-lation, Aspirations-pneumonie, Dysphonie |
| **Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts** | | Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Zahnschmerzen | abdominale Beschwerden, Gastroenteritis, Dysphagie, Mundtrockenheit, Flatulenz | Pankreatitis, mechanischer Ileus, geschwollene Zunge, Stuhlinkontinenz, | paralytischer Ileus |
| **Leber- und Gallenerkrank-ungen** | | Transaminasen erhöht | Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht | | Ikterus |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes** | | | Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, Alopezie, Ekzem, trockene Haut, Erythem, Akne | Arzneimittel-exanthem, Hyperkeratose, seborrhoisches Ekzem, Schuppen | Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse, Angioödem, Hautver-färbung |
| **Skelettmuskula-tur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen** | | muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie | Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Muskelschwäche | Rhabdomyolyse, Gelenkschwellung | anomale Körperhaltung |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | Harninkontinenz, Pollakisurie, Dysurie | Harnretention | |
| **Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen** | | | | | Arzneimittel-entzugssyn-drom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6) |
| **Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse** | | Amenorrhö | erektile Dysfunktion, Ejakulationsstör-ungen, Menstruationsstör-ungen[e], Gynäkomastie, Galactorrhö, sexuelle Dysfunktion, | Priapismus, Brustbeschwer-den, Stauungser-scheinungen der Brust, Brustvergrößer-ung, vaginaler Ausfluss | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort** | | Pyrexie, Asthenie, Fatigue, Reaktion an der Injektionsstelle | Gesichtsödem, Ödem[e], Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Thoraxschmerzen, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, Induration | Hypothermie, Schüttelfrost, Durst, Arzneimittel-entzugssyndrom, Abszess an der Injektionsstelle, Cellulitis an der Injektionsstelle, Zyste an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle | Körpertem-peratur erniedrigt, Nekrose an der Injektions-stelle, Ulkus an der Injektionsstelle |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | Sturz | | |

[a] 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.

[b] Siehe „Hyperprolaktinämie" unten.

[c] Siehe „Extrapyramidale Symptome" unten.

[d] In placebokontrollierten Studien wurde Diabetes mellitus bei 0,32 % der mit Paliperidon 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 Paliperidonpalmitat behandelten Studienteilnehmern.

[e] **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

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.

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 Injektion von Paliperidon berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*Reaktionen an der Injektionsstelle*
Zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle gehörten Schmerzen. Die meisten dieser Reaktionen wiesen einen leichten bis moderaten Schweregrad auf. Bei subjektiven Einschätzungen der Schmerzen an der Injektionsstelle auf Basis einer visuellen Analogskala wurde die Häufigkeit und Intensität in allen Phase-2- und Phase-3-Studien mit Paliperidon im Zeitverlauf als geringer eingeschätzt. Die Injektionen in den Deltamuskel wurden als etwas schmerzhafter als die entsprechenden Injektionen in den Glutealmuskel empfunden. Andere Reaktionen an der Injektionsstelle waren überwiegend von leichter Intensität und gingen mit Induration (häufig), Pruritus (gelegentlich) und Knotenbildung (selten) einher.

*Extrapyramidale Symptome (EPS)*

EPS schließt eine gepoolte Analyse der folgenden Begriffe ein: Parkinsonismus (einschließlich 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, 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 der dreizehnwöchigen Studie mit der Anfangsdosierung von 150 mg zeigte der Anteil der Prüfungsteilnehmer mit einer abnormen Gewichtszunahme von ≥ 7 % einen dosisabhängigen Trend, bei einer Inzidenzrate von 5 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu Raten von 6 %, 8 % bzw. 13 % in den Paliperidon-Gruppen mit 25 mg, 100 mg bzw. 150 mg.

Während der 33 Wochen dauernden Open-Label-Übergangs-/Erhaltungsphase der Studie zur langfristigen Nachbehandlung erfüllten 12 % der mit Paliperidon behandelten Probanden dieses Kriterium (Gewichtszunahme von ≥ 7 % von der doppelblinden Phase bis zum Endpunkt). Die mittlere Gewichtsveränderung (SD) von der Open-Label-Baseline betrug +0,7 (4,79) kg.

*Hyperprolaktinämie*
In klinischen Studien war ein medianer Anstieg der Serum-Prolaktinwerte unter Paliperidon bei den Prüfungsteilnehmern beiderlei Geschlechts zu beobachten. Unerwünschte Ereignisse, die auf einen Anstieg des Prolaktinspiegels hinweisen können (z. B. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie), wurden bei insgesamt < 1 % der Prüfungsteilnehmer berichtet.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen sind Anzeichen und Symptome zu erwarten, die sich aus einer Übersteigerung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Paliperidon ergeben, d. h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie, QT-Verlängerung und extrapyramidale Symptome. Torsade

de pointes und Kammerflimmern wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung von oralem Paliperidon berichtet. Im Falle einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt waren.

Behandlung

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertzeit 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

*Baceq* 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-HT2- und dopaminerge D2-Rezeptoren. Paliperidon blockiert darüber hinaus auch alpha1-adrenerge Rezeptoren und blockiert, in geringerem Ausmaß, H1-histaminerge sowie alpha2-adrenerge Rezeptoren. Die pharmakologische Wirkung der (+)- und (-)-Paliperidon-Enantiomere ist qualitativ und quantitativ ähnlich.

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

*Akute Behandlung von Schizophrenie*
Die Wirksamkeit von Paliperidon bei der akuten Behandlung von Schizophrenie wurde in vier doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (einmal 9-wöchig, dreimal 13-wöchig) mit festgelegter Dosierung bei akut rückfälligen erwachsenen Patienten in stationärer Behandlung, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Die feste Paliperidon-Dosis wurde in den neunwöchigen Studien an den Tagen 1, 8 und 36 und in der 13-wöchigen Studie zusätzlich an Tag 64 verabreicht. Bei der akuten Behandlung von Schizophrenie mit Paliperidon waren keine zusätzlichen oralen Antipsychotika erforderlich. 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 Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Die Funktionsfähigkeit wurde anhand der *Personal and Social Performance Scale* (PSP) beurteilt. Die PSP ist eine validierte Skala zur Bewertung durch den Arzt, mit der die persönlichen und sozialen Funktionsfähigkeiten in vier Bereichen gemessen werden: sozial sinnvolle Aktivitäten (Arbeiten und Lernen), persönliche und gesellschaftliche Beziehungen, Selbstversorgung sowie störendes und aggressives Verhalten.

In einer 13-wöchigen Studie (n = 636) zum Vergleich von drei festgelegten Paliperidon-Dosierungen (eine deltoidale Injektion von 150 mg, gefolgt von drei glutealen oder deltoidalen Injektionen von 25 mg/4 Wochen, 100 mg/4 Wochen oder 150 mg/4 Wochen) mit einem Placebo war die Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts bei allen drei Paliperidon-Dosen größer als beim Placebo. In dieser Studie zeigen sowohl die Behandlungsgruppen mit 100 mg/4 Wochen und 150 mg/4 Wochen, jedoch nicht die Gruppe mit 25 mg/4 Wochen, auf der PSP-Skala eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit über die gesamte Behandlungsdauer und die Verbesserung des PANSS-Wertes und wurden bereits ab Tag 4 beobachtet. In den Gruppen mit 25 mg und 150 mg Paliperidon zeigte sich ab Tag 8 ein signifikanter Unterschied zum Placebo.

Die anderen Studien zeigten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Paliperidon, mit Ausnahme der 50-mg-Dosis in einer Studie (siehe folgende Tabelle).

| Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala für Schizophrenie (PANSS), Gesamtwert: Änderung von Studienbeginn bis Endpunkt – LOCF für Studien R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 und R092670-PSY-3007: Population der primären Wirksamkeitsanalyse | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg |
| **R092670-PSY-3007*** | n = 160 | n = 155 | | n = 161 | n = 160 |
| Mittlerer Ausgangswert (SA) | 86,8 (10,31) | 86,9 (11,99) | | 86,2 (10,77) | 88,4 (11,70) |
| Mittlere Änderung (SA) | -2,9 (19,26) | -8,0 (19,90) | -- | -11,6 (17,63) | -13,2 (18,48) |
| p-Wert (vs. Placebo) | -- | 0,034 | | < 0,001 | < 0,001 |
| **R092670-PSY-3003** | n = 132 | | n = 93 | n = 94 | n = 30 |
| Mittlerer Ausgangswert (SA) | 92,4 (12,55) | | 89,9 (10,78) | 90,1 (11,66) | 92,2 (11,72) |
| Mittlere Änderung (SA) | -4,1 (21,01) | -- | -7,9 (18,71) | -11,0 (19,06) | -5,5 (19,78) |
| p-Wert (vs. Placebo) | -- | | 0,193 | 0,019 | -- |
| **R092670-PSY-3004** | n = 125 | n = 129 | n = 128 | n = 131 | |
| Mittlerer Ausgangswert (SA) | 90,7 (12,22) | 90,7 (12,25) | 91,2 (12,02) | 90,8 (11,70) | |
| Mittlere Änderung (SA) | -7,0 (20,07) | -13,6 (21,45) | -13,2 (20,14) | -16,1 (20,36) | -- |
| p-Wert (vs. Placebo) | -- | 0,015 | 0,017 | < 0,001 | |
| **R092670-SCH-201** | n = 66 | | n = 63 | n = 68 | |
| Mittlerer Ausgangswert (SA) | 87,8 (13,90) | | 88,0 (12,39) | 85,2 (11,09) | |
| Mittlere Änderung (SA) | 6,2 (18,25) | -- | -5,2 (21,52) | -7,8 (19,40) | -- |
| p-Wert (vs. Placebo) | -- | | 0,001 | < 0,0001 | |

* Bei der Studie R092670-PSY-3007 wurde allen Probanden in der Paliperidon-Behandlungsgruppe an Tag 1 eine Anfangsdosis von 150 mg und anschließend die zugewiesene Dosis verabreicht.
Hinweis: Eine negative Änderung des Werts zeigt eine Verbesserung an.

*Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Hinauszögerung schizophrener Rezidive*
Die Wirksamkeit von Paliperidon bei der Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle und Verzögerung

des Auftretens schizophrener Rezidive wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit flexibler Dosierung mit 849 Probanden im jungen und mittleren Erwachsenenalter, die die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllen, nachgewiesen. Diese Studie umfasste eine 33-wöchige offene akute Behandlungs- und Stabilisierungsphase, eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase zur Beobachtung auf Rezidive sowie eine 52-wöchige offene Anschlussbeobachtungsphase. In dieser Studie wurden monatlich Paliperidon-Dosen von 25, 50, 75 und 100 mg verabreicht, wobei die Dosis von 75 mg nur während der 52-wöchigen offenen Erweiterung zugelassen war. Die Probanden erhielten anfangs während einer 9-wöchigen Übergangsphase flexible Dosen (25 bis 100 mg) von Paliperidon, gefolgt von einem 24-wöchigen Erhaltungszeitraum, in dem die Probanden einen PANSS-Wert ≤ 75 aufweisen mussten. Eine Anpassung der Dosis war nur in den ersten zwölf Wochen des Erhaltungszeitraums zulässig. Insgesamt 410 stabilisierte Patienten erhielten randomisiert entweder Paliperidon (mediane Dauer 171 Tage [Spanne 1 Tag bis 407 Tage]) oder ein Placebo (mediane Dauer 105 Tage [Spanne 8 Tage bis 441 Tage]), bis in der doppelblinden Phase variabler Länge ein Rezidiv der schizophrenen Symptome auftrat. Die Studie wurde aus Effizienzgründen vorzeitig abgebrochen, da bei mit Paliperidon behandelten Patienten ein wesentlich längeres krankheitsfreies Intervall ($p < 0,0001$, Abbildung 1) beobachtet wurde als bei den mit Placebo behandelten Patienten (Risikoquotient = 4,32; 95 %-CI: 2,4–7,7).

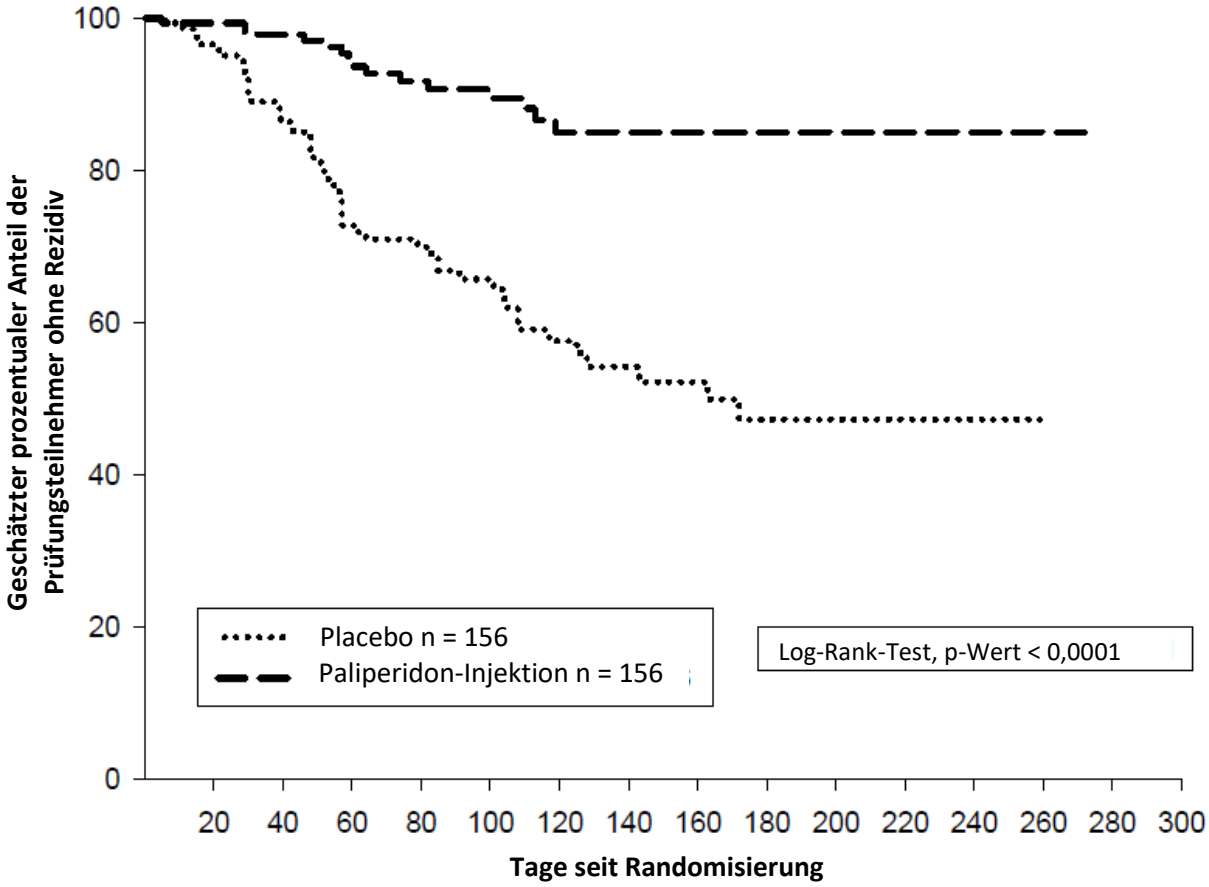



Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Intervalls – Zwischenanalyse (Intent-to-Treat-Zwischenanalysesatz)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Referenzarzneimittel, das Paliperidon enthält, 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

Paliperidonpalmitat ist das Palmitat-Ester-Prodrug von Paliperidon. Aufgrund seiner äußerst geringen Wasserlöslichkeit löst sich Paliperidonpalmitat nach der intramuskulären Injektion langsam, bevor es zu Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert wird. Nach einer intramuskulären Einzeldosis steigen die Plasmaspiegel von Paliperidon mit einer medianen $T_{max}$ von 13 Tagen allmählich auf die maximale Konzentration. Die Freisetzung der aktiven Substanz beginnt bereits an Tag 1 und dauert mindestens 4 Monate.

Nach der intramuskulären Injektion von Einzeldosen (25 bis 150 mg) in den *Musculus deltoideus* wurde im Durchschnitt eine 28 % höhere $C_{max}$ als bei Injektion in den *Gluteus maximus* beobachtet. Mit Hilfe der zwei initialen intramuskulären deltoidalen Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 können rasch therapeutische Konzentrationen erreicht werden. Das Freisetzungsprofil und Dosierungsschema von Paliperidon führt zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen. Die Gesamtexposition von Paliperidon nach der Verabreichung der Paliperidon-Depot-Injektionssuspension war über einen Dosisbereich von 25 bis 150 mg proportional zur Dosis und weniger als proportional zur Dosis für $C_{max}$ bei Dosen über 50 mg. Das mittlere Verhältnis der maximalen und minimalen *Steady-State*-Werte bei einer Paliperidon-Dosis von 100 mg lag nach glutealer Verabreichung bei 1,8 und nach deltoidaler Verabreichung bei 2,2. Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach der Verabreichung der Paliperidon-Depot-Injektionssuspension über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg lag zwischen 25 und 49 Tagen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Paliperidonpalmitat nach der Verabreichung der Paliperidon-Depot-Injektionssuspension beträgt 100 %.

Nach Anwendung von Paliperidonpalmitat kommt es zu einer Interkonversion der (+)- und (-)-Enantiomere von Paliperidon, wobei ein AUC(+)/(-)-Verhältnis von ca. 1,6 bis 1,8 erreicht wird.

Die Plasmaproteinbindung von racemischen Paliperidon beträgt 74 %.

Biotransformation und Elimination

Eine Woche nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 1 mg schnell freisetzendem $^{14}$C-Paliperidon wurden 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 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 oralem Paliperidon. *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.

*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.

Injektion von langwirksamem Paliperidonpalmitat im Vergleich zu oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung

*Baceq* ist zur Verabreichung von Paliperidon im monatlichen Zyklus bestimmt, während orales Paliperidon mit verzögerter Freisetzung täglich angewendet wird. Das anfängliche Dosierungsschema für *Baceq* (150 mg/100 mg in den Deltamuskel an Tag 1/Tag 8) wurde im Hinblick auf ein schnelles Erreichen einer *Steady-State*-Konzentration von Paliperidon bei Beginn der Therapie ohne orale Ergänzung festgelegt.

Im Allgemeinen befand sich die anfängliche Gesamt-Plasmakonzentration mit Paliperidon innerhalb des bei 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung beobachteten Expositionsbereichs. Durch Anwendung des anfänglichen Dosierungsschemas für Paliperidon konnten Patienten selbst an den Tagen vor Verabreichung der Dosis (Tag 8 und Tag 36) im Expositionsbereich von 6 bis 12 mg oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung bleiben. Aufgrund der unterschiedlichen typischen pharmakokinetischen Profile der beiden Arzneimittel ist beim direkten Vergleich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Vorsicht geboten.

Einschränkung der Leberfunktion

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. Zwar wurde Paliperidon nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht; bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Anpassung der Dosis erforderlich. In einer Studie mit oralem Paliperidon an Prüfungsteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Prüfungsteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Erkenntnisse vor.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Disposition einer oralen Einzeldosis von 3 mg Paliperidon als Tablette mit verzögerter Freisetzung wurde an Prüfungsteilnehmern mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die Elimination des Paliperidons nahm mit reduzierter geschätzter Kreatinin-Clearance ab. Die Gesamt-Clearance von Paliperidon war bei Prüfungsteilnehmern mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl = 50 bis < 80 ml/min) um 32 %, mit mäßiger Einschränkung (CrCl = 30 bis < 50 ml/min) um 64 % und mit schwerer Einschränkung (CrCl = 10 bis < 30 ml/min) um 71 % verringert. Dies entspricht einer durchschnittlichen 1,5-, 2,6- bzw. 4,8-fachen Erhöhung der Exposition ($AUC_{inf}$) im Vergleich zu gesunden Prüfungsteilnehmern. Auf Grundlage von wenigen Beobachtungen von Paliperidon bei Prüfungsteilnehmern mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion und pharmakokinetischen Simulationen wird eine reduzierte Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

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

Body Mass Index (BMI)/Körpergewicht

Pharmakokinetische Untersuchungen mit Paliperidonpalmitat haben bei übergewichtigen oder adipösen Patienten leicht geringere (10 bis 20 %) Plasmakonzentrationen von Paliperidon als bei normalgewichtigen Patienten gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit

In der populationspharmakokinetischen Analyse von Daten aus Studien mit oralem Paliperidon ergaben sich keine Anzeichen für ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Paliperidon nach Anwendung von Paliperidon.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet.

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 Paliperidon als Depotinjektion nicht untersucht. Eine populationspharmakokinetische Auswertung auf Grundlage von Daten mit oralem Paliperidon mit verzögerter Freisetzung in Tablettenform 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 verabreichten 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, wurde eine Reduktion des Geburtsgewichts und im 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 4,1-fachen Exposition bei Menschen bei der höchsten empfohlenen Dosis von 150 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 1,2- bzw. 2,2-fachen Expositionswert bei der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen von 150 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
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 $H_2O$
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

25 mg
0,25 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (38,1 mm x 0,72 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (25,4 mm x 0,64 mm).

50 mg
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (38,1 mm x 0,72 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (25,4 mm x 0,64 mm).

75 mg
0,75 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (38,1 mm x 0,72 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (25,4 mm x 0,64 mm).

100 mg
1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (38,1 mm x 0,72 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (25,4 mm x 0,64 mm).

150 mg
1,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer) mit Kolbenstopfen, Backstop und Spitzenkappe (Bromobutylkautschuk) mit einer 1,5-Zoll-Sicherheitskanüle 22 G (38,1 mm x 0,72 mm) und einer 1-Zoll-Sicherheitskanüle 23 G (25,4 mm x 0,64 mm).

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze und 2 Kanülen.

*Packung zur Aufnahme der Behandlung:*
Jede Packung enthält eine Packung *Baceq 150 mg Depot-Injektionssuspension* und eine Packung *Baceq 100 mg Depot-Injektionssuspension.*

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

**A**b**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Baceq 25 mg Depot-Injektionssuspension*
7003132.00.00

*Baceq 50 mg Depot-Injektionssuspension*
7003133.00.00

*Baceq 75 mg Depot-Injektionssuspension*
7003134.00.00

*Baceq 100 mg Depot-Injektionssuspension*
7003135.00.00

*Baceq 150 mg Depot-Injektionssuspension*
7003136.00.00

*Baceq 150 mg und 100 mg Depot-Injektionssuspension*
7003137.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. März 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig