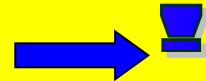


AGATE

**Arzneimittel
Informations
Dienst**



Trevicta® – ein neues intramuskuläres Dreimonats-Depot-Präparat

1 Einleitung

Seit 2016 ist Paliperidonpalmitat neben dem Einmonats-Depot Xeplion® nun auch als Dreimonats-Depot unter dem Handelsnamen Trevicta® in der Europäischen Union erhältlich. Als aktiver Hauptmetabolit 9-Hydroxy-Risperidon des Antipsychotikums Risperidon gehört es zur Gruppe der „neueren“ Neuroleptika und darf zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Patienten angewendet werden. Trevicta® darf nur bei Patienten, die stabil auf das Ein-Monats-Depot eingestellt wurden (vorzugsweise seit vier Monaten oder länger) und keine Dosisanpassung mehr benötigen, verwendet werden. [1], [12]

2 Wirkmechanismus

Paliperidon ist ein selektiver Inhibitor von Monoamintransportern. Der Wirkstoff bindet an Serotonin-5-HT₂-Rezeptoren und Dopamin D₂-Rezeptoren, wobei die Affinität zu Dopamin-D₂-Rezeptoren etwa zehnfach niedriger ist [2]. Des Weiteren findet eine Blockierung von α_1 -Adrenorezeptoren, in geringem Ausmaß auch von Histamin-H₁-Rezeptoren und α_2 -Adrenorezeptoren statt [1][12]. Seine Affinität zu Muscarinrezeptoren ist dagegen gering [2][12].

Die Depotformulierungen enthalten das (+)- und (-)-Enantiomer von Paliperidon, wobei deren qualitative bzw. quantitative pharmakologische Wirkung ähnlich ist [1].

3 Galenik, Einstellung bzw. Umstellung und Dosierung

Die Handelspräparate Xeplion® und Trevicta® werden in Form einer Depot-Injektionssuspension in den Delta- bzw. Glutealmuskel injiziert. Die Anwendung erfolgt ausschließlich intramuskulär und die Injektion sollte langsam und tief in den Muskel erfolgen. Da die Arzneiform eine Suspension ist, sollte man das Präparat vor Gebrauch gut schütteln, da ansonsten keine gleichmäßige Wirkstoffverteilung garantiert ist [1]. Trevicta® muss innerhalb von 5 Minuten nach Aufschütteln der Suspension injiziert werden [13].

Der Wirkstoff beider Präparate liegt in Form des Paliperidonpalmitates vor, welches ein Fettsäureester-Prodrug von Paliperidon ist. Der Wirkstoff ist in Wasser praktisch unlöslich – durch die Formulierung als Nano-Kristall-Suspension muss der Wirkstoff nicht in Lösung gebracht werden und bei geringerem Applikationsvolumen kann eine hohe Dosis intramuskulär gegeben werden. [15]. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit der Nanokristall-Suspension löst sich der Wirkstoff nach intramuskulärer Applikation nur langsam im Körper. Der Wirkstoff wird bei der Nanokristall-Formulierung durch Esterasen zu aktivem Paliperidon hydrolysiert und im Körperkreislauf resorbiert [6]. Der Unterschied zwischen Trevicta® und Xeplion® liegt im Gehalt der Nanokristalle. Dadurch kann eine höhere Dosis verabreicht werden, wodurch der Abstand der einzelnen Einnahme-Zeitpunkte verlängert werden kann.

Die Dosis beim Beginn der Xeplion®-Behandlung beträgt 150mg und wird in den Deltamuskel injiziert. Die zweite Dosis wird eine Woche später, meist an Tag 8, ebenfalls in den Deltamuskel appliziert, mit einer Dosis von 100mg. Die Applikation in den Deltamuskel wird auf Grund des stärkeren Blutflusses empfohlen. So wird eine bessere Resorption des Wirkstoffs bewirkt und hohe Plasmakonzentrationen werden schnell erreicht. [6]. Die dritte Dosis wird einen Monat nach der Zweitdosis verabreicht. Die Dosis von 75mg kann in den Delta- oder Glutealmuskel appliziert werden und anschließend in Zeitabständen von jeweils einem Monat als Erhaltungsdosis weiterhin injiziert werden. Dieses Schema soll zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Konzentrationen im Blut dienen. Dabei kann der Dosierungsbereich individuell an den Patienten angepasst werden, wobei der pharmazeutische Unternehmer eine Dosis zwischen 25 bis 150mg empfiehlt. [1].

Das Handelspräparat Trevicta® ist in Dosen von 175 – 525 mg verfügbar. Die Umstellung vom 1-Monatspräparat auf das 3-Monatspräparat erfolgt in Abhängigkeit eines vorgegebenen Schemas. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten stabil auf das 1-Monatspräparat eingestellt sind und keine Dosisanpassung mehr benötigen. Anstelle der vorgesehenen 1-Monatsformulierung soll mit der entsprechenden Dosis von Trevicta® begonnen werden. Diese besitzt die 3,5-fache Dosierung des bereits eingenommenen 1-Monats-Depot-Präparates. Die folgende Tabelle stellt die jeweiligen Äquivalenzdosen von Trevicta® dar [12]:

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

Nach der ersten Trevicta®-Dosis wird es alle 3 Monate intramuskulär verabreicht. Auf individueller Basis kann die Dosis schrittweise angepasst werden, falls dies beim Patienten notwendig ist. Das Auslassen von einzelnen Dosen sollte generell vermieden werden, ein Zeitfenster von ± 2 Wochen ist allerdings noch akzeptabel.

4 Pharmakokinetik

Paliperidonpalmitat wird, wie bereits erläutert, nach intramuskulärer Injektion zu Paliperidon hydrolysiert und anschließend im Körperkreislauf resorbiert. Die Freisetzung des Wirkstoffes bei Xeplion® bzw. Trevicta® beginnt am ersten Tag nach Injektion und dauert vier bzw. achtzehn Monate.

In den Fachinformationen wird angegeben, dass bei Verabreichung von Xeplion® bzw. Trevicta® in den Deltamuskel im Durchschnitt eine 28 % bzw. 11% höhere Maximalkonzentration als bei Injektion in den Glutealmuskel erreicht wurde. [1] [13]. Cleton et al verglichen für vier verschiedene Dosen (25, 50, 100 und 150 mg) pharmakokinetische Parameter für eine einmalige gluteale bzw. deltoide Injektion (Xeplion®): Die Spitzenspiegel waren bei Injektion in den Deltamuskel zwischen 9% und 65% (150 mg) höher als bei Injektion in den Glutealmuskel.[15] Ravenstijn et al berichteten für Trevicta® von einer 27% höheren Maximalkonzentration bei Gabe in Deltamuskel im Vergleich zur glutealen Injektion. [16]

Paliperidonpalmitat verfügt über eine sogenannte Flip-Flop-Kinetik, d.h. dass die Eliminationshalbwertszeit durch die Absorptionsrate bestimmt wird. So führt eine Injektion in den Deltamuskel nicht nur zu höheren Plasmakonzentration, sondern auch zu einer verkürzten Eliminationshalbwertszeit. Die Absorption von Paliperidonpalmitat wird neben Injektionsstelle und –volumen auch durch Alter und Geschlecht beeinflusst [6].

Die mediane apparente Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von Xeplion® variiert in Abhängigkeit von der Dosis und liegt laut Fachinformation über den Dosisbereich von 25 bis 150 mg zwischen 25 und 49 Tagen.[1] Bei Trevicta® variiert die apparente Halbwertszeit von Paliperidonpalmitat in Abhängigkeit von Dosis und Injektionsstelle, bei 175-525 mg bei deltoideal Injektion zwischen 84-95 Tagen und bei glutealer Injektion zwischen 118-239 Tagen. [13]. Die absolute Bioverfügbarkeit von Paliperidonpalmitat beträgt 100%.

Die Biotransformation und Elimination des Wirkstoffs erfolgt nicht extensiv hepatisch. Laut Fachinformation wurden eine Woche nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 1 mg schnell freisetzendem radioaktiv markiertem ¹⁴C-Paliperidon 59 % der Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden [1][13].

Eine mögliche Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 an der Metabolisierung von Paliperidon konnte zumindest in vitro festgestellt werden, in vivo ist dies bisher allerdings nicht nachweisbar.

Außerdem hat der Wirkstoff keinen Einfluss auf Arzneimittel, welche durch Cytochrom-P450-Isoenzyme wie CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden. Dies wurde in einer in vitro-Studie an humanen Lebermikrosomen festgestellt. Des Weiteren wurde in in-vitro-Versuchen gezeigt, dass Paliperidon ein P-gp-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor bei hohen Konzentrationen ist [1]. Dies führt zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs [10]. Eine Interaktionsstudie mit dem Enzyminduktor und p-GP-Induktor Carbamazepin führte zu einer 37% Reduktion der Wirkstoffkonzentration von Paliperidon. Dies wird auf eine Induktion des renalen p-GP zurückgeführt. [6][13]

5. Studien zur Wirksamkeit, Nicht-Unterlegenheit

In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign erhielten Patienten nach drei-wöchiger Screening-Phase und 17-wöchiger Open-Label-Phase (Dosisfindung und Einstellung auf das Einmonats-Depot) entweder das Einmonats- oder das Dreimonatsdepot. Es folgte ein 48-wöchiger Beobachtungszeitraum mit anschließender Follow-Up-Phase. Als primärer Endpunkte diente die Rückfallquote, welche u.a. durch stationäre Aufnahme auf Grund von schizophrener Exazerbation und Anstiegen im PANSS-Score definiert wurde. In beiden Behandlungsarmen waren die Rückfallquoten identisch: 8% der Patienten mit Dreimonatsdepot und 9% der Patienten mit Einmonatsdepot erlitten einen Rückfall. Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit des Dreimonatsdepot gegenüber dem Einmonatsdepot gezeigt werden. Patienten mit Dreimonatsdepot wiesen allerdings eine längere Verweildauer im Krankenhaus auf: 96,4 Tage vs. 88,5 Tage. Während des Beobachtungszeitraum erhielten 66% der Patienten mit Dreimonatsdepot Begleitmedikation (Zolpidem, Biperiden (6% jeweils in der Einmonats- und Dreimonatsdepotgruppe), Paracetamol, Zopiclon, pflanzliche Arzneimittel (5% jeweils in der Einmonats- und Dreimonatsdepotgruppe)) versus 61% in der Gruppe mit Einmonatsdepot. Benzodiazepingebrauch war in beiden Gruppen identisch (24%). [14].

6 Verträglichkeit

Primär ist zu erwähnen, dass Paliperidon dem Nebenwirkungsprofil von Risperidon relativ ähnlich ist, da es der aktive Metabolit dieser Substanz ist.

Beim Vergleich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Trevicta[®] und Xeplion[®] sind laut einer Studie aus dem „International journal of neuropsychopharmacology“ keine auffällig großen Unterschiede zwischen den Präparaten erkennbar – 68% der Patienten aus der Gruppe mit Dreimonatsdepot und 66% der Patienten aus der Einmonatsdepot-Gruppe erlitten eine UAW. Obwohl Trevicta[®] eine deutlich höhere Dosis besitzt als das vergleichbare Präparat Xeplion[®], waren dort die unerwünschten Arzneimittelwirkungen vergleichbar.

Bei den mit Paliperidonpalmitat behandelten Patienten war die Inzidenz für schwere psychiatrische Störungen als UAW in zwei Studien höher als in der Risperdal Consta[®] Gruppe. Das Auftreten von schweren psychiatrischen UAW war der häufigste Grund für den Abbruch der Paliperidonpalmitattherapie. Das Auftreten einer Verschlechterung von psychiatrischen Symptomen war in beiden Gruppen identisch. [14].

Im Rahmen der Studie zur Nicht-Unterlegenheit von Savitz wurde für die Xeplion[®]- und Trevicta[®]-Gruppe als häufigste UAW Gewichtszunahme (21% in beiden Gruppen), Nasopharyngitis (6% bzw. 7%), Ängstlichkeit (5%) und Kopfschmerzen (5% bzw. 4%) dokumentiert. [14]

Eine abnorme Gewichtszunahme bei Xeplion[®] von $\geq 7\%$ bei Gabe einer Anfangsdosis von 150 mg wurde durch eine klinische Studie bewiesen und zeigte einen dosisabhängigen Trend. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Inzidenz-Rate von 5%) wurden bei der Xeplion[®]-Gruppe Raten von 6 %, 8 % bzw. 13 % bei Dosen von 25 mg, 100 mg bzw. 150 mg festgestellt. Daten zu den Wirkstoffkonzentrationen lagen nicht vor [1]. Bei Trevicta[®] wurden laut Fachinformation nach Ansetzen anomale Erhöhungen des Körpergewichts um $\geq 7\%$ bei 10% der Teilnehmer in der Trevicta[®]-Gruppe und 1% in der Placebogruppe festgestellt. [12]. Diabetes und Hyperglykämien als weitere metabolische UAW wurden in der Dreimonatsdepotgruppe (2,6%) wenig häufiger dokumentiert als in der Einmonatsdepot-Gruppe (4,9%) [14].

Im Hinblick auf Hyperprolaktinämie wurde ein medianer Anstieg der Serum-Prolaktinwerte bei den Studienteilnehmern festgestellt – insbesondere männliche Patienten der Einmonatsdepotgruppe hatten hier häufiger abnormal hohe Prolaktinwerte als männliche Patienten, welche ein Dreimonatsdepot erhalten hatten.[14],[12]

Es ist zu erwähnen, dass extrapyramidale Symptome sowohl durch Paliperidon, als auch durch die Injektion von Paliperidonpalmitat und Risperidon mit gleichen Inzidenzen auftreten. [13]

Im Allgemeinen ist darauf zu verweisen, dass es häufig unter der Behandlung mit Antipsychotika zu QT-Verlängerungen, ventrikulären Arrhythmien, plötzlichen und unerwarteten Todesfällen, Herzstillstand und Torsade de pointes kommen kann. Die Häufigkeit dieser Ereignisse ist allerdings unbekannt [1]. 10% der Patienten mit Trevicta[®] und 6% der Patienten unter Xeplion[®] zeigte eine QTc-Zeit-Verlängerung von $> 30-60$ ms. [14]

Bei akuter Überdosierung von Paliperidon ergeben sich Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie oder eine QT-Verlängerung. Um eine Bewertung der Therapieerfordernisse bei Überdosierung abzugeben und geeignete Gegenmaßnahmen zu finden, sollte die verzögerte Wirkstofffreisetzung des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon berücksichtigt werden. Da es kein spezifisches Antidot für Paliperidon gibt, sind allgemein unterstützende Maßnahmen wie Beatmung und Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu ergreifen [1].

Im Folgenden soll eine tabellarische Übersicht zu den möglichen Wechselwirkungen von Xeplion® und Trevicta® dargestellt werden [13]:

Wechselwirkung	Wirkstoffe
QT-Intervall-Verlängerung	<ul style="list-style-type: none"> • Antiarrhythmika Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) • Antiarrhythmika Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) • Antihistaminika • Antimalaria-Wirkstoffe (z.B. Mefloquin)
ZNS-Effekte	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiolytika • Antipsychotika • Hypnotika • Opioiden • Alkohol
Hypotonie	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotika • Trizyklika • Antihypertensiva
Herabsetzung der Anfallsschwelle	<ul style="list-style-type: none"> • Phenothiazine • Butyrophenone • Trizyklika • SSRIs • Tramadol • Mefloquin

Bei bestimmten Patientengruppen ist außerdem bei der Einnahme der beiden Präparate besondere Vorsicht geboten. Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion sollten weder Xeplion® noch Trevicta® erhalten. Bei Trevicta® ist die Behandlung von älteren Patienten und Demenz-Patienten nicht empfohlen, da ein erhöhtes Risiko der Gesamtmortalität und zerebrovaskulärer Nebenwirkungen vorliegt [12][1]. Bei Patienten mit einer hepatischen Insuffizienz ist in der Regel keine Dosisanpassung notwendig, trotzdem ist bei einer schweren Einschränkung der Leberfunktion Vorsicht geboten. [1] [12].

Des Weiteren soll Xeplion® weder in Schwangerschaft noch in Stillzeit angewendet werden, da in Tierversuchen eine Reproduktionstoxizität beobachtet wurde. Die Gefahr von extrapyramidalen Symptomen und Entzugserscheinungen durch die Einnahme von Antipsychotika ist besonders für Neugeborene während des dritten Trimenons der Schwangerschaft zu hoch. Mögliche Wechselwirkungen sind hier gegebenenfalls Agitiertheit, erhöhter oder erniedrigter Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Falls eine Einnahme solcher Medikamente trotzdem als notwendig angesehen wird, ist anzuraten das Neugeborene sorgfältig zu überwachen. Vor allem während der Stillzeit wird von der Einnahme von Xeplion® abgeraten, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht [1]. Bei Trevicta® sind die Gefahren von extrapyramidalen Symptomen und Entzugserscheinungen in Schwangerschaft und Stillzeit identisch. Hier ist aber darüber hinaus zu beachten, dass das Präparat bis zu 18 Monate nach der Einnahme im Plasma nachgewiesen werden kann und somit die maternale Exposition gegenüber Trevicta® vor und nach der Schwangerschaft zu Nebenwirkungen beim Säugling führen kann [1][12].

7 niedrige Konzentrationen des Arzneistoffs bei TDM

Bei der Bestimmung von Paliperidon Wirkstoffkonzentrationen im Routinebetrieb des TDM-Labor fielen durchweg niedrige Wirkstoffkonzentration bei Bestimmung des Wirkstoffs auf. Problematisch ist hier vor allem die Flip-Flop-Kinetik die eine Vorhersage, wann sich das pharmakokinetische Gleichgewicht eingestellt hat, unmöglich macht. Außerdem führt wie bereits erwähnt eine Injektion in Deltamuskel im Falle von Xeplion® zu einer 28% bzw im Fall von Trevicta® zu einer 11% höheren maximalen Plasmakonzentration im Vergleich zu einer Injektion in den Glutealmuskel. Eine Angabe über die Injektionsstelle findet sich jedoch in den TDM-Anforderungsbögen nicht. Sind Ärzte sich über die Unterschiede zwischen den Injektionsstellen bewusst?

Ein weiterer möglicher Grund für die niedrigen Serumkonzentrationen des Arzneistoffs beim Therapeutischen Drug Monitoring kann vor allem initial Übergewicht des Patienten sein. Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Xeplion® haben gezeigt, dass bei dieser Patientensubgruppe niedrigere Wirkstoffkonzentrationen auftreten und das pharmakokinetische Gleichgewicht erst später erreicht wird. Durch das Vorhandensein von Fettgewebe an der möglichen Einstichstelle, welches schlechter durchblutet ist, findet eine extrem langsame Freisetzung des Wirkstoffs statt - der pharmazeutische Unternehmer empfiehlt bei beiden Handelspräparaten daher die Verwendung einer längeren Nadel bei adipösen Patienten (> 90 kg: Nadellänge 38,1 mm vs. ≤ 90 kg: Nadellänge 25,44 mm).

Wird Trevicta® nicht 5 Minuten nach Aufschütteln injiziert bzw. das Aufschütteln der Suspension vergessen, erhält der Patient ebenfalls eine verminderte Dosis. [12] [16]

8. Fazit

Die lange Halbwertszeit des Trevicta® ist Fluch und Segen zu gleich: Für den Patienten sind die Applikationsintervalle ein klarer Benefit - im Fall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung oder einer Schwangerschaft ist zu beachten, dass der Wirkstoff bis zu mindestens 18 Monate nach einer einmaligen Applikation freigesetzt wird. Eine Studie für Xeplion® zeigte bei einer Dosis von 150 mg bei deltoider Applikation 65% höhere Spitzenplasmakonzentration als bei glutealer Injektion – in der Fachinformation wird hier die gemittelte Abweichung, d.h. um etwa 28% höhere Spitzenplasmakonzentration bei deltoider Applikation, angegeben. Für Trevicta® finden sich in der Fachliteratur mittlere Abweichungen zwischen 11% - 28% bei Injektion in den Deltamuskel. Es ist daher nicht auszuschließen, ob ein Wechsel der Injektionsstelle vom Delta- zum Glutealmuskel zu einer verminderten Wirkstoffkonzentration und zu einer klinischen Verschlechterung des Patienten führt.

Copyright© Teresa Wagner, Bianca Fay, Sandra Unholzer, Ekkehard Haen

Institut AGATE gGmbH, Nelkenweg 10, 93080 Pentling und

Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg

Tel.: 0941 – 941 2058, Fax.: 0941 – 941 2057

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

Mit Diskussionsbeiträgen von Dr. med. Claus-Peter Ostermeier (Werneck), Dr. med. Klaus Hoffmann (Reichenau), Cornelia Bormann (Mainz)

9 Quellen

- [1] Janssen-Cilag International NV Fachinformation XEPLION® 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Depot-Injektionssuspension, Belgien, Juli 2015
- [2] Ernst Mutschler: Mutschler Arzneimittelwirkungen, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
- [3] <http://flexikon.doccheck.com/de/Negativsymptomatik>, abgerufen am 01.08.2016
- [4] European Medicines Agency, Xeplion: EPAR-Procedure No. EMEA/H/C/002105. [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Summary for the public/human/002105/WC500103318.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002105/WC500103318.pdf), abgerufen am 01.08.2016
- [5] <http://www.kompendium-news.de/2011/08/paliperidon-palmitat-%E2%80%93-zulassung-zur-erhaltungstherapie-bei-patienten-mit-schizophrenie/>, abgerufen am 01.08.2016
- [6] Yin J., Collier A., Barr A., Honer W., Procyshyn R. Paliperidone Palmitate Long-Acting Injectable Given Intramuscularly in the Deltoid Versus the Gluteal Muscle. Are They Therapeutically Equivalent?. Journal of Clinical Psychopharmacology Ausgabe August 2015. S. 447-449
- [7] Helland A., Syrstad V., Spigset O. Prolonged Elimination of Paliperidone After Administration of Paliperidone Palmitate Depot Injections. Journal of Clinical Psychopharmacology, Ausgabe Februar 2015. S. 95-96
- [8] <http://www.kompendium-news.de/2011/08/paliperidon-palmitat-%E2%80%93-zulassung-zur-erhaltungstherapie-bei-patienten-mit-schizophrenie/>, abgerufen am 14.08.2016
- [9] Benkert, Hippus: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 9. Auflage, Springer Verlag, S. 310 (Paliperidon)
- [10] [http://unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische Pharmazie/Pgp.pdf](http://unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische_Pharmazie/Pgp.pdf), abgerufen am 01.08.2016
- [11] Pandina G. J., Lindenmayer J.-P., Lull J., Lim P., Gopal S., Herben V., Kusumakar V., Yuen E., Palumbo J. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology. Ausgabe Juni 2010. S.235-244
- [12] Trevicta Fachinformation
- [13] Summary of Productcharacteristics Trevicta
- [14] Savitz Adam et al, "Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-monthz formulation for patients with schizophrenia: a randomized multicenter double-blind, noninferiority study". International journal of neuropsychopharmacology (2015) 19 (7): 1- 14
- [15] Cleton Adriaan et al, "a single-dose, open-label, parallel, randomized, dose-proportionality study of paliperidone after intramuscular injections of paliperidone palmitate in the deltoid or gluteal muscle in patients with schizophrenia, the journal of clinical pharmacology (2014); 54 (9): 1048-1057
- [16] Ravenstijn Paulien et al, " Pharmakokinetics, safety and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: a phase-1, single-dose, randomized, open-label study", the journal of clinical pharmacology (2016) 56 (3) 330-339

