

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INVEGA 3 mg depottabletter
INVEGA 6 mg depottabletter
INVEGA 9 mg depottabletter
INVEGA 12 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 3 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 6 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 9 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 12 mg paliperidon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver 3 mg tablet indeholder 13,2 mg laktose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter

Kapselformede hvide tabletter, der består af tre lag og er 11 mm lange og 5 mm i diameter, med teksten "PAL 3"

Kapselformede beige tabletter, der består af tre lag og er 11 mm lange og 5 mm i diameter, med teksten "PAL 6"

Kapselformede pink tabletter, der består af tre lag og er 11 mm lange og 5 mm i diameter, med teksten "PAL 9"

Kapselformede gule tabletter, der består af tre lag og er 11 mm lange og 5 mm i diameter, med teksten "PAL 12"

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

INVEGA er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og derover.
INVEGA er indiceret til behandling af skizo-afektiv psykose hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Skizofreni (voksne)

Den anbefalede dosis af INVEGA til behandling af skizofreni hos voksne er 6 mg en gang dagligt administreret om morgenen. Initial dosistitrering er ikke nødvendig. Nogle patienter kan have gavn af en lavere eller højere dosis inden for det anbefalede område på 3 mg til 12 mg én gang dagligt. Hvis dosisjustering er indiceret, bør den kun finde sted efter klinisk revurdering. Hvis dosisøgning er indiceret, anbefales dosisøgninger på 3 mg/dag, og intervallet bør generelt være længere end 5 dage.

Skizo-affektiv psykose (voksne)

Den anbefalede dosis af INVEGA til behandling af skizo-affektiv psykose hos voksne er 6 mg en gang dagligt administreret om morgenen. Initial dosistitrering er ikke nødvendig. Nogle patienter kan have gavn af højere doser inden for det anbefalede område på 6 mg til 12 mg en gang dagligt. Hvis dosisjustering er indiceret, bør det kun ske efter klinisk revurdering. Hvis dosisøgning er indiceret, anbefales trin à 3 mg/dag, og intervallet bør generelt være på mere end 4 dage.

Skift til andre antipsykotika

Der foreligger ingen systematisk indsamlede data, som specifikt vedrører skift af patienter fra INVEGA til andre antipsykotika. Da forskellige antipsykotika ikke har samme farmakodynamiske og farmakokinetiske profil, skal et medicinsk relevant skift til et andet antipsykotisk lægemiddel ske under lægeligt opsyn.

Ældre

Den anbefalede dosis til ældre med normal nyrefunktion (≥ 80 ml/min) er den samme som for voksne med normal nyrefunktion. Eftersom ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, kan der dog være behov for dosisjustering alt efter nyrefunktionsstatus (se afsnittet "Nedsat nyrefunktion" nedenfor). INVEGA bør anvendes med forsigtighed til ældre patienter med demens og samtidig risiko for slagtilfælde (se pkt. 4.4). INVEGAs sikkerhed og virkning hos patienter > 65 år med skizo-affektiv psykose er ikke undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Eftersom INVEGA ikke er undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, bør der udvises forsigtighed ved brug af INVEGA til denne patientgruppe.

Nedsat nyrefunktion

Til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 og < 80 ml/min) er den anbefalede startdosis 3 mg én gang dagligt. Baseret på klinisk respons og tolerabilitet kan dosis forhøjes til 6 mg én gang dagligt.

Til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 10 og < 50 ml/min) er den anbefalede startdosis af INVEGA 3 mg hver anden dag. Dosis kan dog øges til 3 mg én gang dagligt efter klinisk vurdering. Eftersom INVEGA ikke er undersøgt hos patienter med kreatininclearance under 10 ml/min, bør INVEGA ikke bruges til disse patienter.

Pædiatrisk population

Skizofreni: Den anbefalede startdosis af INVEGA til behandling af skizofreni hos unge over 15 år er 3 mg en gang dagligt om morgenen.

Unge, der vejer < 51 kg: Den maksimale anbefalede daglige dosis af INVEGA er 6 mg.

Unge, der vejer ≥ 51 kg: Den maksimale anbefalede daglige dosis af INVEGA er 12 mg.

Hvis dosisjustering er indiceret, bør dette kun ske efter klinisk revurdering ud fra patientens individuelle behov. Hvis dosisøgning er indiceret, anbefales trin på 3 mg/dag, og intervallet bør generelt være på 5 dage eller mere. INVEGAs sikkerhed og virkning ved behandling af skizofreni hos unge i alderen 12 til 14 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Det er ikke relevant at anvende INVEGA til børn under 12 år.

Skizo-affektiv psykose: INVEGAs sikkerhed og virkning ved behandling af skizo-affektiv psykose hos patienter i alderen 12 til 17 år er ikke blevet undersøgt eller klarlagt. Det er ikke relevant at anvende INVEGA til børn under 12 år.

Andre særlige befolkningsgrupper

Der er ingen behov for dosisjustering af INVEGA på baggrund af køn, race eller rygning.

Administration

INVEGA er beregnet til oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel med væske og må ikke tygges, deles eller knuses. Det aktive stof er indkapslet i en ikke-absorberbar skal, som afgiver det aktive stof i kontrollerede mængder. Tabletskallen og kernens uopløselige dele elimineres fra kroppen. Patienterne bør ikke blive bekymrede, hvis de opdager tabletlignende rester i afføringen.

Administration af INVEGA skal fastsættes i forhold til fødeindtagelsen (se pkt. 5.2). Patienten bør vejledes om altid at indtage INVEGA fastende eller altid sammen med morgenmaden og ikke skifte mellem administration i fastende tilstand og i forbindelse med et måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for risperidon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med skizo-affektiv psykose, der behandles med paliperidon, skal overvåges omhyggeligt for et potentielt skift fra maniske til depressive symptomer.

QT-interval

Der bør udvises forsigtighed, når INVEGA ordineres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller familiær disposition til forlængelse af QT-intervallet og ved samtidig brug af andre lægemidler, som menes at forlænge QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom, som er karakteriseret ved hypertermi, muskelstivhed, autonome symptomer, ændret bevidsthed og forhøjet serum-kreatinkinaseniveau, er rapporteret ved behandling med paliperidon. Yderligere kliniske tegn er bl.a. myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på malignt neuroleptikasyndrom, bør alle antipsykotika, herunder INVEGA, seponeres.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Lægemidler med dopaminreceptorantagonistiske egenskaber er blevet forbundet med induktion af tardiv dyskinesi, som er karakteriseret ved ufrivillige, rytmiske bevægelser, især af tunge og/eller ansigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi, bør seponering af alle antipsykotika, herunder INVEGA, overvejes.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der både får psykostimulanter (f.eks. methylphenidat) og paliperidon samtidigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer ved justering af et eller af begge lægemidler. Gradvis seponering af behandling med stimulanter anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er rapporteret tilfælde af leukopeni, neutropeni og agranulocytose med antipsykotika, herunder INVEGA. Agranulocytose er rapporteret meget sjældent (< 1/10.000 patienter) under postmarketingsovervågning. Patienter, som tidligere har haft et klinisk relevant lavt leukocytaltal eller

lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni, skal monitoreres i de første måneder af behandlingen, og ved første tegn på klinisk signifikant fald i leukocytter uden andre årsagsfaktorer skal det overvejes at seponere INVEGA. Patienter med klinisk signifikant neutropeni skal monitoreres nøje for feber og andre symptomer eller tegn på infektion og behandles øjeblikkeligt ved sådanne symptomer. Hos patienter med svær neutropeni (absolut neutrofiltal $< 1 \times 10^9/l$) skal INVEGA seponeres, og leukocyttallet skal følges indtil restitution.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af eksisterende diabetes under behandling med paliperidon. I visse tilfælde er der rapporteret om forudgående vægtstigning, hvilket kan være en prædisponerende faktor. Tilknytning med ketoacidose er rapporteret i meget sjældne tilfælde og med diabetisk koma i sjældne tilfælde. Passende klinisk monitorering tilrådes i henhold til de anvendte retningslinjer for brug af antipsykotika. Patienter, som behandles med atypiske antipsykotika, herunder INVEGA, skal monitoreres for symptomer på hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed), og patienter med diabetes mellitus skal monitoreres regelmæssigt for dårligere glucosekontrol.

Vægtøgning

Der er rapporteret om signifikant vægtøgning ved brug af INVEGA. Patienterne skal vejes regelmæssigt.

Hyperprolaktinæmi

Vævsdyrkningsundersøgelser viser, at prolaktin kan stimulere cellevækst i humane brysttumorer. Selvom der endnu ikke er påvist nogen klar forbindelse til antipsykotika i kliniske og epidemiologiske studier, bør der udvises forsigtighed hos patienter med en relevant anamnese. Paliperidon skal bruges med forsigtighed hos patienter med mulige prolaktinafhængige tumorer.

Ortostatisk hypotension

Paliperidon kan inducere ortostatisk hypotension hos nogle patienter på grund af stoffets alfablokerende aktivitet. På baggrund af opsummerede data fra tre placebokontrollerede 6-ugers studier med faste doser af INVEGA (3, 6, 9 og 12 mg), blev ortostatisk hypotension rapporteret hos 2,5 % af de patienter, som fik INVEGA, sammenlignet med 0,8 % af de patienter, som fik placebo. INVEGA bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt eller iskæmi eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, som prædisponerer patienten for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

Krampeanfald

INVEGA bør anvendes med forsigtighed til patienter, hvis anamnese omfatter krampeanfald eller andre tilstande, som kan sænke krampetærskelen.

Potentiale for gastrointestinal obstruktion

Eftersom INVEGA-tabletterne ikke er deformerbare og ikke væsentligt ændrer form i mave-tarmkanalen, bør INVEGA normalt ikke administreres til patienter med eksisterende svær gastrointestinal forsnævring (patologisk eller iatrogen) eller til patienter med dysfagi eller signifikant vanskelighed ved at sluge tabletter. Der er rapporteret sjældne tilfælde af obstruktive symptomer hos patienter med kendt striktur i forbindelse med indtagelse af lægemidler i ikke-deformerbare depotformuleringer. På grund af depotformuleringen bør INVEGA kun anvendes til patienter, som kan sluge tabletterne hele.

Tilstande med mindsket gastrointestinal transittid

Tilstande, som kan føre til kortere gastrointestinal transittid, f.eks. sygdomme associeret med svær kronisk diaré, kan medføre nedsat absorption af paliperidon.

Nedsat nyrefunktion

Plasmakoncentrationen af paliperidon er forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der kan derfor være behov for dosisjustering hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Der foreligger ingen data for patienter med kreatininclearance under 10 ml/min. Paliperidon må ikke anvendes til patienter med kreatininclearance under 10 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Forsigtighed tilrådes ved brug af paliperidon til disse patienter.

Ældre patienter med demens

INVEGA er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Erfaringerne med risperidon betragtes også som værende gældende for paliperidon.

Overordnet mortalitet

I en meta-analyse af 17 kontrollerede kliniske studier havde ældre patienter med demens, som blev behandlet med andre atypiske antipsykotika, bl.a. risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin, øget mortalitetsrisiko i forhold til placebo. Blandt dem, der blev behandlet med risperidon var mortaliteten 4 % i forhold til 3,1 % for dem, som fik placebo.

Cerebrovaskulære bivirkninger

Der er set en tilnærmelsesvis 3-fold forøgelse af risikoen for cerebrovaskulære bivirkninger i randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier med patienter med demens, der behandles med visse atypiske antipsykotika, bl.a. risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Der bør udvises forsigtig hed ved brug af INVEGA hos ældre patienter med demens, som har risikofaktorer for slagtilfælde.

Parkinsons sygdom og demens med Lewy-legemer

Risici og fordele bør afvejes ved ordination af INVEGA til patienter med Parkinsons sygdom eller demens med Lewy-legemer, eftersom begge grupper kan have øget risiko for malignt neuroleptikasyndrom samt øget sensitivitet for antipsykotika. Manifestationen af denne øgede sensitivitet kan omfatte forvirring, sløvhed, postural instabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Antipsykotiske lægemidler med α -adrenerg blokerende effekt (inklusiv risperidon) er rapporteret at inducere priapisme. Under postmarketing-overvågning har priapisme også været rapporteret for paliperidon, som er den aktive metabolit af risperidon. Patienter bør informeres om øjeblikkeligt at søge læge, hvis priapismen ikke er forsvundet inden for 3-4 timer.

Regulering af legemstemperatur

Antipsykotika er blevet forbundet med forstyrrelse i kroppens evne til at nedsætte kernetemperaturen. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af INVEGA til patienter, som forventes at opleve forhold, der kan bidrage til en forøgelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. kraftig fysisk aktivitet, eksponering for kraftig varme, samtidig indtagelse af lægemidler med antikolinerg aktivitet eller dehydrering.

Venøs tromboemboli

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret i forbindelse med antipsykotiske lægemidler. Da patienter behandlet med antipsykotika ofte viser erhvervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med INVEGA, og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

Antiemetisk effekt

Der er observeret en antiemetisk effekt i de prækliniske studier med paliperidon. Hvis denne effekt forekommer hos mennesker, kan den skjule tegn og symptomer på overdosering af visse lægemidler eller tilstande som intestinal obstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Pædiatrisk population

INVEGAs sederende virkning skal monitoreres nøje i denne population. Ændring af tidspunktet for administration af INVEGA kan forbedre den sederende virkning på patienten.

På grund af den potentielle virkning af langvarig hyperprolaktinæmi på vækst og seksuel modning hos unge bør regelmæssig klinisk evaluering af den endokrinologiske status overvejes, herunder måling af højde, vægt, seksuel modning, monitorering af menstruel funktion og andre potentielle prolaktin-relaterede virkninger.

Under behandling med INVEGA bør der også udføres regelmæssige undersøgelser for ekstrapyramidale symptomer og andre bevægelsesforstyrrelser.

For specifikke doseringsanbefalinger for den pædiatriske population henvises til pkt. 4.2.

Intraoperativt floppy iris syndrom

Intraoperativt floppy iris syndrom (IFIS) er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt, såsom INVEGA (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuell eller tidligere brug af lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa-1-blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Hjælpstoffer

Laktoseindhold (vedrører kun 3 mg tabletter)

Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp lactase-mangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. at det stort set er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der tilrådes forsigtighed ved ordination af INVEGA sammen med lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, f.eks. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, andre antipsykotika, og visse malariamidler (f.eks. mefloquin).

INVEGAs potentielle indvirkning på andre lægemidler

Paliperidon forventes ikke at forårsage klinisk vigtige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450-isozymer. *In vitro*-studier tyder på, at paliperidon ikke inducerer CYP1A2-aktivitet.

På grund af paliperidons primære CNS-effekt (se pkt. 4.8) bør INVEGA anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, antipsykotika, hypnotika, opiatere etc. eller alkohol.

Paliperidon kan modvirke effekten af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombination anses for nødvendig, især i terminalfasen af Parkinsons sygdom, bør den laveste effektive dosis af hver behandling ordineres.

På grund af INVEGAs potentiale for induktion af ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4) ses en additiv effekt, når INVEGA indgives sammen med andre lægemidler med dette potentiale, f.eks. andre antipsykotika eller tricykliske antidepressiva.

Der bør udvises forsigtighed, hvis paliperidon administreres samtidig med lægemidler, der vides at sænke krampetærsklen (f.eks. phenothiazin eller butyrophenon, clozapin, tricykliske antidepressiva eller SSRI, tramadol, mefloquin ect.).

Der er ikke udført interaktionsstudier med INVEGA og lithium, men det er usandsynligt, at der vil forekomme farmakokinetisk interaktion.

Samtidig administration af INVEGA 12 mg en gang dagligt og divalproexnatrium-depottabletter (500 mg til 2.000 mg en gang dagligt) påvirkede ikke steady-state-farmakokinetikken for valproat. Samtidig administration af INVEGA og divalproexnatrium-depottabletter øgede eksponeringen for paliperidon (se nedenfor).

Andre lægemidlers potentielle indvirkning på INVEGA

In vitro-studier indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 muligvis er minimalt involveret i metabolismeringen af paliperidon, men der er ingen indikationer, hverken *in vitro* eller *in vivo*, på, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismeringen af paliperidon. Samtidig indgift af INVEGA og paroxetin, en kraftig CYP2D6-inhibitor, har ikke vist nogen klinisk signifikant effekt på paliperidons farmakokinetiske egenskaber. *In vitro*-studier har vist, at paliperidon er substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Co-administration af INVEGA en gang dagligt med carbamazepin 200 mg to gange dagligt forårsagede et fald på omkring 37 % i gennemsnitlig steady-state C_{max} og AUC for paliperidon. Dette fald er i stor udstrækning forårsaget af en øgning i renal clearance af paliperidon med 35 %, sandsynligvis som et resultat af induktion af renal P-gp forårsaget af carbamazepin. Et mindre fald i mængden af uforandret paliperidon udskilt i urinen tyder på, at der var lille effekt på CYP-metabolismen eller biotilgængeligheden af paliperidon, når det blev administreret sammen med carbamazepin. Større fald i plasmakoncentrationen af paliperidon kan forekomme ved højere doser af carbamazepin. Ved start af behandling med carbamazepin skal doseringen af INVEGA reevalueres og om nødvendigt øges. Omvendt skal doseringen af INVEGA reevalueres og om nødvendigt reduceres ved seponering af carbamazepin. Det tager 2-3 uger at opnå fuld induktion, og efter seponering af induktoren aftager effekten i løbet af en tilsvarende periode. Andre lægemidler og naturlægemidler, som er induktorer, f.eks. rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*) kan have en lignende effekt på paliperidon.

Lægemidler, som påvirker den gastrointestinale transitid, f.eks. metoclopramid, kan påvirke absorptionen af paliperidon.

Samtidig administration af en enkelt dosis INVEGA 12 mg og divalproexnatrium-depottabletter (to 500 mg tabletter en gang dagligt) medførte en forhøjelse på cirka 50 % af C_{max} og AUC for paliperidon. Dosisreduktion af INVEGA bør overvejes efter klinisk vurdering, hvis INVEGA administreres samtidigt med valproat.

Samtidig brug af INVEGA og risperidon

INVEGA bør ikke bruges samtidigt med oral risperidon, da paliperidon er den aktive metabolit af risperidon, og en kombination af disse kan føre til en additiv eksponering af paliperidon.

Samtidig brug af INVEGA og psykostimulanter

Kombineret brug af psykostimulanter (f.eks. methylphenidat) og paliperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer efter ændring af den ene eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af paliperidon hos gravide kvinder.

Paliperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men der blev observeret andre former for reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive paliperidon) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje. INVEGA bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis seponering under graviditet er nødvendig, bør den ske gradvist.

Amning

Paliperidon udskilles i brystmælk i et sådant omfang, at terapeutiske doser med sandsynlighed vil påvirke det ammede barn. INVEGA bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

De prækliniske studier viste ingen relevante virkninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Paliperidon påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner som følge af en potentiel påvirkning af nervesystemet og synet (se pkt. 4.8). Patienterne bør derfor advares om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før deres individuelle følsomhed over for INVEGA kendes.

4.8 Bivirkninger

Voksne

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske studier med voksne var hovedpine, søvnløshed, sedation/ døsighed, parkinsonisme, akatisi, takykardi, tremor, dystoni, infektion i de øvre luftveje, angst, svimmelhed, vægtøgning, kvalme, agitation, obstipation, opkastning, træthed, depression, dyspepsi, diarré, mundtørhed, tandpine, muskuloskeletale smerter, hypertension, asteni, rygsmerter, forlænget QT-interval i elektrokardiogrammet samt hoste.

Tilsyneladende dosisrelaterede bivirkninger var bl.a. hovedpine, sedation/døsighed, parkinsonisme, akatisi, takykardi, dystoni, svimmelhed, tremor, infektion i de øvre luftveje, dyspepsi og muskuloskeletale smerter.

I studierne af skizo-affektiv psykose opstod der bivirkninger hos en større andel af alle de forsøgspersoner, som fik INVEGA, og som samtidig blev behandlet med et antidepressivum eller en stemningsstabilisator, sammenlignet med de forsøgspersoner, der fik INVEGA som monoterapi.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Nedenfor angives samtlige bivirkninger, som er rapporteret i kliniske studier og postmarketing med paliperidon efter hyppighedskategori estimeret på baggrund af kliniske studier med INVEGA hos voksne. Følgende termer og hyppighedsangivelser anvendes: *meget almindelig* ($\geq 1/10$), *almindelig* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *ikke almindelig* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), *sjælden* ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), *meget sjælden* ($< 1/10.000$) samt *ikke kendt* (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan- klasse	Bivirkning Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Bronkitis, infektioner i øvre luftveje, sinusitis, urinvejsinfektion, influenza	Pneumoni, luftvejsinfektion, cystitis, infektion i øret, tonsillitis	Øjeninfektion, onykomykose, cellulitis, acarodermatitis	
Blod og lymfesystemet			Nedsat leukocytaltal, trombocytopeni, anæmi, nedsat hæmatokrit	Agranulocytose ^c , neutropeni, forhøjet eosinofiltal	
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed	
Det endokrine system			Hyperprolaktinæmi ^a	Unormal sekretion af antidiuretisk hormon ^c , glucose i urinen	
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning, øget appetit, vægttab, nedsat appetit	Diabetes mellitus ^d , hyperglykæmi, øget livvidde, anoreksi, forhøjede triglycerider i blodet	Hyperhydrering, diabetisk ketoacidose ^c , hypoglykæmi, polydipsi, forhøjet kolesterol i blodet	Hyperinsulinæmi
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed ^c	Mani, agitation, depression, angst	Søvnforstyrrelser, forvirringstilstand, nedsat libido, anorgasme, nervøsitet, mareridt	Katatoni, somnambulisme, affektaffladning ^c	

Nervesystemet	Parkinsonisme ^b , akatisi ^b , sedation/døsighed, hovedpine	Dystoni ^b , svimmelhed, dyskinesi ^b , tremor ^b	Tardiv dyskinesi, krampeanfald ^e , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypæstesi, paræstesi	Malignt neuroleptika-syndrom, cerebral iskæmi, manglende respons på stimuli ^c , bevidsthedstab, nedsat bevidsthedsniveau ^c , diabetisk koma ^c , balanceforstyrrelse, unormal koordination, rytmisk rokkebevægelse af hovedet ^c	
Øjne		Sløret syn	Fotofobi, konjunktivitis, tørre øjne	Glaukom, forstyrrede øjenbevægelser ^c , øjenrulning ^c , øget tåreflåd, okulær hyperæmi	
Øre og labyrint			Vertigo, tinnitus, øresmerter		
Hjerte		AV-blok, ledningsforstyrrelse, forlænget QT-interval i elektrokardiogrammet, bradykardi, takykardi,	Sinusarytmi, unormalt ekg, palpitationer	Atrieflimren, postural ortostatisk takykardisyndrom ^c	
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension, hypertension	Hypotension	Lungeemboli, venetrombose, iskæmi, rødme	
Luftveje, thorax og mediastinum		Faryngolaryngeale smerter, hoste, nasal tilstopning	Dyspnø, hvæsen, epistaxis	Søvnapnøsyndrom, hyperventilation, aspirations-pneumoni, tilstopning af luftvejene, dysfoni	Pulmonal kongestion
Mave-tarmkanalen		Abdominalsmerter, abdominalt ubehag, opkastning, kvalme, obstipation, diarré, dyspepsi, mundtørhed, tandpine	Opsvulmet tunge, gastroenteritis, dysfagi, flatulens	Pankreatitis ^c , tarmobstruktion, ileus, fækalinkontinens, fækalom ^c , cheilitis	
Lever og galdeveje		Forhøjede aminotransferaser	Forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjede leverenzymmer	Gulsot	

Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Urticaria, alopeci, eksem, acne	Angioødem, medicinudslæt ^c , hyperkeratose, tør hud, erytem, misfarvning af huden, seborisk dermatitis, skæl	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskuloskeletale smerter, rygsmerter, artralgi	Forhøjet kreatinkinase i blodet, muskelspasmer, stivhed i leddene, hævede led, muskelsvaghed, nakkesmerter	Rabdomyolyse ^c , unormal kropsholdning ^c	
Nyrer og urinveje			Urininkontinens, pollakisuri, urinretention, dysuri		
Graviditet, puerperium og den perinatale periode				Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) ^c	
Det reproduktive system og mammae		Amenorré	Erektile dysfunktion, ejakulationsforstyrrelse, menstruationsforstyrrelse ^c , galaktorré, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne, ubehag i brysterne	Priapisme ^c , forsinket menstruation ^c , gynækomasti, brystudfyldning ^c , brystforstørrelse, flåd fra brysterne, vaginalt udflåd	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, asteni, træthed	Ansigtsodem, ødem ^c , kulderystelser, forhøjet kropstemperatur, unormal gang, tørst, brystsmerter, ubehag i brystet, utilpashed	Hypotermi ^c , nedsat kropstemperatur ^c , Abstinenssyndrom ^c , induration ^c	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Fald		

^a Se under 'Hyperprolaktinæmi' nedenfor.

^b Se under 'Ekstrapyramidale symptomer' nedenfor.

^c Ikke observeret i kliniske forsøg med INVEGA, men observeret i postmarketingmiljø med paliperidon.

^d I placebokontrollerede pivotale studier blev der rapporteret om diabetes mellitus hos 0,05 % af de forsøgspersoner, som fik INVEGA, og hos 0 % i placebogruppen. Den samlede incidens fra alle kliniske studier var 0,14 % hos alle de forsøgspersoner, som fik INVEGA.

^e **Søvnløshed omfatter:** problemer med at falde i søvn og søvnløshed midt i søvnperioden. **Krampeanfald omfatter:** grand mal krampes. **Ødem omfatter:** generaliseret ødem, perifert ødem, fingertryksødem. **Menstruationsforstyrrelse omfatter:** uregelmæssig menstruation, oligomenorré.

Bivirkninger observeret med lægemidler indeholdende risperidon

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon. Derfor er bivirkningsprofilen for disse stoffer (herunder både den orale og injicerbare formulering) relevant for hinanden. Ud over ovennævnte bivirkninger er der ved brug af risperidon-præparater observeret følgende bivirkninger, som også kan forventes at forekomme med INVEGA.

Psykiske forstyrrelser: søvnrelateret spiseforstyrrelse

Nervesystemet: cerebrovaskulær lidelse

Øjne: floppy iris syndrom (intraoperativt)

Luftveje, thorax og mediastinum: rallen

Hud og subkutane væv: Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I kliniske skizofreni-studier blev der ikke observeret forskel på placebo og doser på 3 mg og 6 mg af INVEGA. Der blev observeret en dosisafhængig risiko for EPS ved de to højeste doser af INVEGA (9 mg og 12 mg). I studierne med patienter med skizo-afektive psykoser forekom EPS med større hyppighed end ved placebo i alle dosisgrupper uden klar relation til dosis.

EPS blev brugt som en samlet betegnelse for følgende hændelser: parkinsonisme (omfatter øget spytksekretion, muskuloskeletal stivhed, parkinsonisme, savlen, tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, muskelspænding, akinesi, nakkestivhed, muskelstivhed, gangforstyrrelser som ved Parkinsons sygdom, abnorm glabellarefleks og hviletremor som ved Parkinsons sygdom), akatysi (omfatter akatysi, rastløshed, hyperkinesi og *restless legs*-syndrom), dyskinesi (dyskinesi, muskeltrækninger, choreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (omfatter dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyration, tungeparese, ansigtsspasme, laryngospasme, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasme, pleurototonus, tungespasme og trismus) samt tremor. Det er vigtigt at lægge mærke til, at det også omfatter et bredere spektrum af symptomer, som ikke nødvendigvis er af ekstrapyramidal oprindelse.

Vægtøgning

Kliniske skizofreni-studier sammenlignede andelen af forsøgsparticipanter, som opfyldte et vægtøgningsskriterium på $\geq 7\%$ af legemsvægten. Sammenligningen viste tilsvarende samme incidens af vægtøgning for INVEGA 3 mg og 6 mg som for placebo og en højere incidens af vægtøgning for INVEGA 9 mg og 12 mg i forhold til placebo.

Ved kliniske studier med patienter med skizo-afektiv psykose havde en højere procentdel af INVEGA-behandlede forsøgspersoner (5 %) en forøgelse af legemsvægten på $\geq 7\%$ end placebo-behandlede forsøgspersoner (1 %). I det studie, der undersøgte to dosisgrupper (se punkt 5.1), var forøgelsen af legemsvægten på $\geq 7\%$ 3 % i den laveste dosisgruppe (3-6 mg), 7 % i den højeste dosisgruppe (9-12 mg) og 1 % i placebo-gruppen.

Hyperprolaktinæmi

I kliniske skizofreni-studier blev der observeret forhøjelse af serumprolaktin med INVEGA hos 67 % af deltagerne. Der blev rapporteret om bivirkninger, som kan tyde på øgning i prolaktinniveauet (f.eks. amenorré, galaktorré, menstruationsforstyrrelser, gynækomasti) hos 2 % af deltagerne. Maksimal gennemsnitlig stigning i serumprolaktinkoncentrationen blev generelt observeret på dag 15 i behandlingen, men koncentrationen forblev over udgangsniveauet ved studiets afslutning.

Klasseeffekt

Forlængelse af QT-interval, ventrikulær arytmie (ventrikelflimren, ventrikulær takykardi), pludselige uforklarlige dødsfald, hjertestop og torsade de pointes-takykardi kan opstå med antipsykotika. Tilfælde af venøs tromboemboli, inklusive tilfælde af lungeemboli og dyb venetrombose, er blevet rapporteret i forbindelse med antipsykotiske lægemidler – hyppigheden er ukendt.

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon. Risperidons sikkerhedsprofil kan være relevant.

Ældre

I et studie med ældre forsøgspersoner med skizofreni var sikkerhedsprofilen omtrent den samme som hos forsøgspersoner i andre aldersgrupper. INVEGA er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. I kliniske studier med visse atypiske antipsykotika sås en øget risiko for død og akut vaskulær hændelse (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I et kortvarigt og to længerevarende studier med paliperidon-depottabletter hos unge på 12 år og derover med skizofreni var den overordnede sikkerhedsprofil den samme som hos voksne. I den poolede population af unge med skizofreni (12 år og derover, N = 545), der blev eksponeret for INVEGA, var hyppigheden og typen af bivirkninger lig dem, der sås hos voksne med undtagelse af følgende bivirkninger, som blev rapporteret hyppigere hos unge, der fik INVEGA, end hos voksne, der fik INVEGA (og hyppigere end placebo): sedation/døsighed, parkinsonisme, vægtøgning, infektion i øvre luftveje, akatisi og tremor blev rapporteret som meget almindeligt ($\geq 1/10$) hos unge; abdominalsmerter, galaktorré, gynækomasti, acne, dysartri, gastroenteritis, epistaxis, infektion i øret, forhøjede triglycerider i blodet og vertigo blev rapporteret som almindeligt ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos unge.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I det kortvarige, placebo-kontrollerede fast-dosis-studie hos unge var incidensen af EPS højere end ved placebo for alle doser af INVEGA med en øget hyppighed af EPS ved højere doser. I alle studier og for alle INVEGA-doser var EPS hyppigere hos unge end hos voksne.

Vægtøgning

I det kortvarige, placebo-kontrollerede fast-dosis-studie hos unge oplevede en højere procentdel af deltagerne i INVEGA-armen (6-19 % afhængigt af dosis) en stigning i kropsvægt på ≥ 7 % i forhold til deltagerne i placebo-armen (2 %). Der var ingen tydelig dosissammenhæng. I det langvarige studie på 2 år rapporterede de deltagere, der blev eksponeret for INVEGA i både det dobbeltblinde og det åbne studie, en moderat vægtøgning (4,9 kg).

Hos unge skal vægtøgning vurderes i forhold til det, der må forventes i forbindelse med normal vækst.

Prolaktin

I det åbne studie af INVEGA-behandling i op til 2 år hos unge med skizofreni var incidensen af forhøjet serum-prolaktin 48 % hos piger og 60 % hos drenge. Bivirkninger, der kan tyde på forhøjet prolaktinniveau (f.eks. amenorré, galaktorré, menstruationsforstyrrelser, gynækomasti), blev rapporteret hos 9,3 % af deltagerne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Generelt udgør de forventede tegn og symptomer en forstærkning af paliperidons kendte farmakologiske virkninger, dvs. døsighed og sedation, takykardi og hypotension, forlængelse af QT-intervallet og ekstrapyramidale symptomer. Torsades de pointes og ventrikulær fibrillation er

rapporteret i forbindelse med overdosering. I tilfælde af akut overdosering bør der tages højde for muligheden for polyfarmaci.

Ved vurdering af behandlingsbehov og restitution bør produktets depotformulering tages i betragtning. Der findes ingen specifik antidot mod paliperidon. Generelle, understøttende foranstaltninger bør indføres. Etablér og fasthold frie luftveje, og sørg for tilstrækkelig iltning og ventilation. Kardiovaskulær monitorering bør iværksættes straks og bør omfatte kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering for eventuel arytmi. Hypotension og kredsløbskollaps bør behandles med passende foranstaltninger, f.eks. intravenøs væske og/eller sympatomimetika. Indgift af aktivt kul sammen med et laksans bør overvejes. Ved svære ekstrapyramidale symptomer bør der indgives antikolinergika. Tæt supervision og monitorering bør fortsættes, indtil patienten er restitueret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX13

INVEGA indeholder en racemisk blanding af (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon er en selektiv monoaminantagonist og har andre farmakologiske effekter end traditionelle antipsykotika. Paliperidon binder kraftigt til serotonerge 5-HT₂-receptorer og dopaminerge D₂-receptorer. Paliperidon blokerer også alfa-1-adrenerge receptorer og blokerer i mindre grad H₁-histaminerge og alfa-2-adrenerge receptorer. Den farmakologiske aktivitet for (+)- og (-)-paliperidonenantiomererne er kvalitativt og kvantitativt ens.

Paliperidon binder ikke til kolinerge receptorer. Selv om paliperidon er en kraftig D₂-antagonist, som menes at lindre skizofreniens positive symptomer, medfører stoffet mindre katelepsi og nedsætter de motoriske funktioner i mindre grad end traditionelle antipsykotika. Dominerende central serotoninantagonisme kan nedsætte paliperidons tendens til at forårsage ekstrapyramidale bivirkninger.

Klinisk virkning

Skizofreni

Effekten af INVEGA ved behandling af skizofreni blev påvist i tre placebokontrollerede, dobbeltblinde, 6-ugers multicenterstudier med patienter, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. INVEGA-doserne, som var forskellige i de tre studier, lå på 3-15 mg én gang dagligt. Det primære effektmål var defineret som et fald i samlet PANSS-score (*Positive and Negative Syndrome Scale*) som vist i nedenstående tabel. PANSS er en valideret flerpunktsliste sammensat af fem faktorer til evaluering af positive symptomer, negative symptomer, forstyrrede tanker, ukontrolleret fjendtlighed/affekt og angst/depression. Alle undersøgte INVEGA-doser adskilte sig fra placebo på dag 4 ($p < 0,05$). Forud definerede, sekundære effektmål omfattede PSP-score (*Personal and Social Performance*) og CGI-S-score (*Clinical Global Impression – Severity*). I alle tre studier var INVEGA bedre end placebo med hensyn til PSP- og CGI-S-score. Effekt blev også vurderet ved beregning af behandlingsrespons (defineret som reduktion i samlet PANSS-score ≥ 30 %) som et sekundært endepunkt.

Skizofreni-studier: Samlet PANSS-score – ændring fra <i>baseline</i> til effektmål – LOCF for studierne R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305: <i>intent-to-treat</i> -analysesæt					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303 Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P-værdi (vs. placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (= <i>least squares</i>) (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 Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P-værdi (vs. placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (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 Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD) Gennemsnitlig ændring (SD) P-værdi (vs. placebo) Forskel i gennemsnitlig LS (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)	

Bemærk: Negativ ændring i score angiver bedring. I alle tre studier blev der inkluderet et aktivt kontrolstof (olanzapin i en dosis på 10 mg). LOCF = *last observation carried forward* (sidst udførte observation). Version 1-7 af PANSS blev anvendt. I studie R076477-SCH-305 blev der også inkluderet en dosis på 15 mg, men disse resultater vises ikke, eftersom dette er over den maksimale, anbefalede daglige dosis på 12 mg.

Skizofreni-studier: Andelen af forsøgspersoner med Responder-status ved LOCF-endepunkt Studierne R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305: <i>Intent-to-Treat</i> -analysesæt					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303 N Responder, n (%) Non-responder, n (%) P-værdi (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 værdi (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 værdi (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	

I et langvarigt studie, som havde til formål at vurdere vedligeholdelseeffekten, var INVEGA signifikant mere effektiv end placebo til at opretholde symptomkontrol og forsinke recidiv af skizofreni. Efter at være blevet behandlet for en akut episode i 6 uger og stabiliseret i yderligere 8

uger med INVEGA (doser på 3-15 mg én gang dagligt) blev patienterne randomiseret i et dobbeltblindet design til enten at fortsætte med INVEGA eller med placebo, indtil de oplevede recidiv af skizofrenisymptomer. Studiet blev standset før tid af effektmæssige årsager, fordi det viste signifikant længere tid til recidiv hos de patienter, som blev behandlet med INVEGA, end hos de placebobehandlede patienter ($p = 0,0053$).

Skizo-affektiv psykose

Effekten af INVEGA ved akut behandling af psykotiske eller maniske symptomer på skizo-affektiv psykose blev registreret ved to placebo-kontrollerede, 6-ugers studier hos ikke-ældre voksne forsøgspersoner. De rekrutterede forsøgspersoner 1) opfyldte DSM-IV kriterierne for skizo-affektiv psykose bekræftet ved Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders 2) havde en samlet score i Positiv og Negativ Syndrom-skala (PANSS) på mindst 60, og 3) havde fremtrædende stemningssymptomer bekræftet ved en score på mindst 16 på Young Mania Rating Scale (YMRS) og/eller Hamilton Rating Scale 21 for Depression (HAM-D 21). Populationen inkluderede forsøgspersoner med skizoaffektive bipolære og depressive typer. I et af disse studier blev effekten vurderet hos 211 forsøgspersoner, der fik fleksible doser af INVEGA (3-12 mg en gang dagligt). I det andet studie blev effekten vurderet hos 203 forsøgspersoner, som blev delegeret til et af to dosisniveauer af INVEGA: 6 mg med mulighed for at reducere til 3 mg ($n = 105$) eller 12 mg med mulighed for at reducere til 9 mg ($n = 98$) en gang dagligt. Begge studier omfattede forsøgspersoner, som fik INVEGA enten som monoterapi eller i kombination med stemningsstabiliserende lægemidler og/eller antidepressiva. Dosis blev administreret om morgenen uden hensyn til måltider. Effekten blev vurderet ved hjælp af PANSS.

INVEGA-gruppen i studiet med fleksibel dosis (doser mellem 3 og 12 mg/dag, gennemsnitlig modal dosis på 8,6 mg/dag) og den højeste dosisgruppe i INVEGA-studiet med 2 dosisniveauer (12 mg/dag med mulighed for at reducere til 9 mg/dag) lå hver for sig over placebo i PANSS efter 6 uger. I den lave dosisgruppe i studiet med de to dosisniveauer (6 mg/dag med mulighed for at reducere til 3 mg/dag) adskilte INVEGA sig ikke signifikant fra placebo målt efter PANSS. Dosis på 3 mg blev kun givet til få patienter i begge studier, og effekt af denne dosis kunne ikke påvises. Statistisk signifikante forbedringer i maniske symptomer målt efter YMRS (sekundær effekt-skala) observeredes hos patienter fra studiet med fleksibel dosis og fra den højeste INVEGA-dosis i det andet studie.

Hvis man samler resultaterne af begge studier (pooled studiedata), forbedrede INVEGA de psykotiske og maniske symptomer på skizo-affektiv psykose ved endepunktet i forhold til placebo ved administration enten som monoterapi eller i kombination med stemningsstabilisatorer og/eller antidepressiva. Den observerede virkning med hensyn til PANSS og YMRS med monoterapi var dog generelt større end den, der blev observeret ved kombination med antidepressiva og/eller stemningsstabiliserende lægemidler. Ydermere havde INVEGA i den samlede population ingen effekt på psykotiske symptomer hos patienter, der fik stemningsstabiliserende lægemidler og antidepressiva, men denne population var lille (30 respondenter i paliperidon-gruppen og 20 respondenter i placebo-gruppen). I studie SCA-3001 var effekten på psykotiske symptomer målt efter PANSS desuden tydeligt mindre udtalt i ITT-populationen og var ikke statistisk signifikant hos patienter, der fik samtidig administration af stemningsstabiliserende lægemidler og/eller antidepressiva. Der blev ikke påvist en effekt af INVEGA på depressive symptomer i disse studier, men den er blevet påvist i et langtidsstudie med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon (beskrevet senere i dette punkt).

En undersøgelse af populationsundergrupper afslørede ingen tegn på forskelle i respons på basis af køn, alder eller geografisk område. Der var ikke tilstrækkelige data til at undersøge forskelle i virkning baseret på race. Effekt blev også vurderet ved beregning af behandlingsrespons (defineret som reduktion i samlet PANSS-score $\geq 30\%$ og CGI-C Score ≤ 2) som et sekundært endepunkt.

Studier hos patienter med skizo-afektiv psykose: Primær virkningsparameter, ændring i samlet PANSS-score i forhold til <i>baseline</i> i studierne R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002: <i>Intent-to-Treat</i> -analysesæt				
	Placebo	INVEGA Laveste dosis (3-6 mg)	INVEGA Højeste dosis (9-12 mg)	INVEGA Fleksibel dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Gennemsnit <i>baseline</i> (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Gennemsnitlig ændring (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-værdi (vs. placebo)		0,187	0,003	
Forskel i gennemsnitlig LS (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N = 93)			(N = 211)
Gennemsnit <i>baseline</i> (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Gennemsnitlig ændring (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-værdi (vs. placebo)				< 0,001
Forskel i gennemsnitlig LS (SE)				-13,5 (2,63)

Bemærk: Negativ ændring i score er tegn på forbedring. LOCF = *last observation carried forward*.

Studier hos patienter med skizo-afektiv psykose: Sekundært virkningsparameter, Andel af forsøgspersoner med Responder Status ved LOCF-endepunkt: Studierne R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002: <i>Intent-to-Treat</i> -analysesæt				
	Placebo	INVEGA Laveste dosis (3-6 mg)	INVEGA Højeste dosis (9-12 mg)	INVEGA Fleksibel dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-responder, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-værdi (vs. placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-responder, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-værdi (vs. placebo)	--			0,046
Respons defineret som fald fra <i>baseline</i> i samlet PANSS-score ≥ 30 % og CGI-C Score ≤ 2				

I et langtidsstudie, som var designet til at vurdere vedligeholdelse af effekt, var den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon signifikant mere effektiv end placebo til at opretholde symptomkontrol og forsinke recidiv af psykotiske, maniske og depressive symptomer ved skizo-afektiv psykose. Efter at være blevet behandlet med succes for en akut psykotisk eller humørrelateret episode i 13 uger og stabiliseret med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon (doser på 50-150 mg) i yderligere 12 uger, blev patienterne randomiseret til en 15-måneders dobbeltblindet periode med henblik på at forebygge recidiv. I denne periode skulle de enten fortsætte med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon eller med placebo, indtil de fik recidiv af symptomer på skizo-afektiv psykose. Studiet påviste en signifikant længere tid til recidiv hos patienter, der blev behandlet med den langtidsvirkende injicerbare formulering af paliperidon sammenlignet med placebo ($p < 0,001$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med INVEGA i alle undergrupper af den pædiatriske population ved skizo-afektive psykoser (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Virkningen af INVEGA ved behandling af unge mellem 12 og 14 år med skizofreni er ikke blevet fastlagt.

Virkningen af INVEGA hos unge med skizofreni (INVEGA N = 149, placebo N = 51) blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie over 6 uger med et behandlingsgruppedesign med fast dosis baseret på vægt med et dosisområde på 1,5 mg/dag til 12 mg/dag. Deltagerne var 12-17 år gamle og opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. Virkningen blev evalueret ved hjælp af PANSS. Studiet påviste INVEGAs virkning på unge med skizofreni, som blev behandlet med middeldosis. Sekundært efter dosisanalyse påvistes virkningen af 3 mg, 6 mg og 12 mg givet en gang om dagen.

Studie hos unge med skizofreni: R076477-PSZ-3001: 6-ugers, fast dosis, placebo-kontrolleret <i>Intent-to-Treat</i> -analysesæt. Ændring i LOCF-endepunkt i forhold til <i>baseline</i>				
	Placebo N = 51	INVEGA Lav dosis 1,5 mg N = 54	INVEGA Middeldosis 3 eller 6 mg* N = 48	INVEGA Høj dosis 6 eller 12 mg** N = 47
Ændring i PANSS-Score				
Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Gennemsnitlig ændring (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-værdi (vs. placebo)		0,508	0,006	0,086
Forskel i gennemsnitlig LS (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Responder-analyse				
Responder, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-responder, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-værdi (vs. placebo)		0,479	0,001	0,043
Respons defineret som fald i samlet PANSS-score ≥ 20 % i forhold til <i>baseline</i> Bemærk: En negativ ændring i score indikerer forbedring. LOCF = <i>last observation carried forward</i> .				

* Middeldosisgruppe: 3 mg for deltagere < 51 kg, 6 mg for deltagere ≥ 51 kg

**Højdosisisgruppe: 6 mg for deltagere < 51 kg, 12 mg for deltagere ≥ 51 kg

Virkningen af INVEGA over et fleksibelt dosisinterval på 3 mg/dag til 9 mg/dag hos unge (12 år og derover) med skizofreni (INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) blev også vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt studie med aktiv kontrol, der omfattede en 8-ugers dobbeltblind akutfase og en 18-ugers dobbeltblind vedligeholdelsesfase. Ændringerne i samlet PANSS-score fra *baseline* til uge 8 og uge 26 var numerisk ens i hhv. INVEGA-armen og aripiprazol-armen. Derudover var forskellen i den procentdel af patienter, der opnåede en forbedring i samlet PANSS-score på ≥ 20 % ved uge 26, numerisk ens mellem de to behandlingsgrupper.

Studie hos unge med skizofreni: R076477-PSZ-3003: 26-ugers, fleksibel dosis, aktivt kontrolleret <i>Intent-to-Treat</i> -analysesæt. Ændring i LOCF-endepunkt i forhold til <i>baseline</i>		
	INVEGA 3-9 mg N = 112	Aripiprazol 5-15 mg N = 114
Ændring i PANSS-score ved 8. uge, akut endepunkt		
Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gennemsnitlig ændring (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-værdi (vs. aripiprazol)	0,935	
Forskel i gennemsnitlig LS (SE)	0,1 (1,83)	
Ændring i PANSS-score ved 26. uges endepunkt		
Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gennemsnitlig ændring (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-værdi (vs. aripiprazol)	0,877	
Forskel i gennemsnitlig LS (SE)	-0,3 (2,20)	
Responder-analyse ved 26. uges endepunkt		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-værdi (vs. aripiprazol)	0,444	
Respons defineret som fald fra <i>baseline</i> i samlet PANSS-score ≥ 20 %		
Bemærk: En negativ ændring i score indikerer forbedring. LOCF = <i>last observation carried forward</i> .		

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Paliperidons farmakokinetiske egenskaber efter administration af INVEGA er dosisproportionale inden for det anbefalede kliniske dosisområde (3-12 mg).

Absorption

Efter en enkelt dosis afgives INVEGA med gradvist stigende hastighed, således at plasmakoncentrationen af paliperidon stiger støt, og maksimal plasmakoncentration ($C_{\max}$) nås ca. 24 timer efter dosering. Ved administration af INVEGA én gang dagligt opnås steady state-koncentration af paliperidon hos de fleste mennesker efter 4-5 dage.

Paliperidon er risperidons aktive metabolit. INVEGAs afgivelsesegenskaber medfører minimale udsving i koncentrations-fluktuationen sammenlignet med risperidon med hurtig afgivelse (fluktuationsindeks 38 % over for 125 %).

Paliperidons absolutte orale biotilgængelighed efter administration af INVEGA er 28 % (90 % CI af 23 %-33 %).

Administration af paliperidon depottabletter sammen med et standardmåltid med højt indhold af fedt og kalorier øger paliperidons $C_{\max}$ og AUC med op til 50-60 % i forhold til administration i fastende tilstand.

Fordeling

Paliperidon fordeles hurtigt. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 487 l. Paliperidons plasmaproteinbinding er 74 %. Det bindes primært til surt alfa-1-glykoprotein og albumin.

Biotransformation og elimination

En uge efter administration af en enkelt peroral dosis på 1 mg ^{14}C -paliperidon med hurtig afgivelse blev 59 % af dosis udskilt uforandret med urinen, hvilket indikerer, at paliperidon ikke metaboliseres ekstensivt af leveren. Ca. 80 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urinen og 11 % i fæces. Der er identificeret fire metaboliske processer *in vivo*, hvoraf ingen udgjorde mere end 6,5 % af dosis, nemlig dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering og benzisoxazolspaltning. Selv om *in vitro*-studier tyder på, at CYP2D6 og CYP3A4 spiller en rolle i metaboliseringen af paliperidon, findes der ingen *in vivo*-evidens for, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metaboliseringen af paliperidon. Populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at der er en ikke mærkbar forskel i paliperidons tilsyneladende clearance efter administration af INVEGA mellem personer med ekstensiv metabolisering og personer med nedsat metabolisering af CYP2D6-substrater. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at paliperidon ikke væsentligt hæmmer metaboliseringen af lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450-isozymer, herunder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. Paliperidons terminale eliminationshalveringstid er ca. 23 timer.

In vitro-studier har vist, at paliperidon er et P-gp-substrat og en svag hæmmer af P-gp ved høje koncentrationer. Der foreligger ingen *in vivo*-data, og den kliniske relevans kendes ikke.

Nedsat leverfunktion

Paliperidon metaboliseres ikke ekstensivt i leveren. I et studie med patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) var plasmakoncentrationerne af frit paliperidon de samme som hos raske forsøgsparticipanter. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af paliperidon falder med faldende nyrefunktion. Hos personer med nedsat nyrefunktion var paliperidons totale clearance nedsat med 32 % ved let (kreatininclearance $[\text{CrCl}] = 50$ til < 80 ml/min), 64 % ved moderat ($\text{CrCl} = 30$ til < 50 ml/min) og 71 % ved svært ($\text{CrCl} = < 30$ ml/min) nedsat nyrefunktion. Paliperidons gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid var 24, 40 og 51 timer hos personer med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med 23 timer hos personer med normal nyrefunktion ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min).

Ældre

Data fra et farmakokinetisk studie med ældre patienter (≥ 65 år, $n = 26$) indikerer, at paliperidons tilsyneladende steady state-clearance efter administration af INVEGA var 20 % lavere sammenlignet med voksne patienter (18-45 år, $n = 28$). Der var dog ingen mærkbar alderseffekt i den farmakokinetiske populationsanalyse af skizofrenipatienter efter korrektion for aldersrelateret reduktion af CrCl .

Unge

Den systemiske eksponering for paliperidon hos unge (15 år og derover) var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne. Hos unge med en vægt < 51 kg observeredes 23 % højere eksponering end hos unge med en vægt ≥ 51 kg. Alder alene påvirkede ikke eksponeringen for paliperidon.

Race

En farmakokinetisk populationsanalyse har ikke vist tegn på racerelaterede forskelle i paliperidons farmakokinetiske egenskaber efter administration af INVEGA.

Køn

Paliperidons tilsyneladende clearance efter administration af INVEGA er ca. 19 % lavere hos kvinder end hos mænd. Denne forskel kan generelt forklares ved forskelle i fedtfri legemsmasse og kreatininclearance mellem mænd og kvinder.

Rygning

Baseret på *in vitro*-studier med humane leverenzymmer er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning bør derfor ikke have nogen effekt på paliperidons farmakokinetiske egenskaber. En farmakokinetisk populationsanalyse har vist en lidt lavere eksponering for paliperidon hos rygere end hos ikke-rygere. Forskellen har imidlertid næppe klinisk relevans.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier med gentagne doser af paliperidon til rotter og hunde viste primært farmakologiske effekter som sedation og prolaktinmedierede virkninger på mammakirtler og genitalier. Paliperidon var ikke teratogent hos rotter og kaniner. I rottereproduktionsstudier med risperidon, som omdannes ekstensivt til paliperidon hos rotter og mennesker, blev der observeret en reduktion i afkommets fødselsvægt og overlevelse. Andre dopaminantagonister har ved administration til gravide dyr forårsaget negative virkninger på indlæring og motorisk udvikling hos afkommet. Paliperidon var ikke genotoksisk i en række studier. I karcinogenicitetsstudier med peroral risperidon til rotter og mus blev der set en stigning i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotter) og mammakirteladenomer (begge arter). Disse tumorer kan være relateret til den langvarige dopamin-D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Det vides ikke, hvilken betydning disse tumorfund hos gnavere har for menneskers risiko.

I et 7-ugers toksicitetsstudie hos unge rotter, der fik orale doser af paliperidon op til 2,5 mg/kg/dag, svarende til en eksponering omtrent som den kliniske eksponering baseret på AUC, sås der ingen indvirkning på vækst, seksuel modning og reproduktionsevne. Paliperidon hæmmede ikke den neuroadfærdsmæssige udvikling hos handyr ved doser op til 2,5 mg/kg/dag. Ved 2,5 mg/kg/dag observeredes en virkning på indlæring og hukommelse hos hundyr. Denne virkning sås ikke efter seponering. I et 40-ugers toksicitetsstudie hos unge hunde med orale doser af risperidon (som i udstrakt grad omdannes til paliperidon) op til 5 mg/kg/dag observeredes virkninger på seksuel modning, vækst af lange knogler og mineraldensitet i femur fra 3 gange den kliniske eksponering baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

3 mg

Tabletterne:

Polyethylenoxid 200K

Natriumchlorid

Povidon (K29-32)

Stearinsyre

Butylhydroxytoluen (E321)

Jernoxid (gul) (E172)

Polyethylenoxid 7000K

Jernoxid (rød) (E172)

Hydroxyethylcellulose

Polyethylenglycol 3350

Celluloseacetat

Overtræk:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Laktosemonohydrat
Triacetin
Carnaubavoks

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

6 mg

Tabletterne:

Polyethylenoxid 200K
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyre
Butylhydroxytoluen (E321)
Polyethylenoxid 7000K
Jernoxid (rød) (E172)
Hydroxyethylcellulose
Polyethylenglycol 3350
Celluloseacetat

Overtræk:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Polyethylenglycol 400
Jernoxid (gul) (E172)
Jernoxid (rød) (E172)
Carnaubavoks

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

9 mg

Tabletterne:

Polyethylenoxid 200K
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyre
Butylhydroxytoluen (E321)
Polyethylenoxid 7000K
Jernoxid (rød) (E172)
Jernoxid (sort) (E172)
Hydroxyethylcellulose
Polyethylenglycol 3350
Celluloseacetat

Overtræk:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Polyethylenglycol 400
Jernoxid (rød) (E172)
Carnaubavoks

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

12 mg

Tabletkerne:

Polyethylenoxid 200K
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyre
Butylhydroxytoluen (E321)
Polyethylenoxid 7000K
Jernoxid (rød) (E172)
Jernoxid (gul) (E172)
Hydroxyethylcellulose
Polyethylenglycol 3350
Celluloseacetat

Overtræk:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Polyethylenglycol 400
Jernoxid (gul) (E172)
Carnaubavoks

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Beholdere: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Blisterkort: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholdere:

Beholder af hvid HDPE (*high-density polyethylene*) med induktionsforsegling og børnesikkert låg af polypropylen. Hver beholder indeholder to poser à 1 g med tørremiddel af silicagel (silikonedioxid) (poserne er af fødevaregodkendt polyethylen).

Pakningsstørrelser: 30 og 350 depottabletter.

Blisterkort:

Børnesikkert blisterkort af OPA (orienteret polyamid)-aluminium-PVC (polyvinylchlorid)/perforerbart aluminium.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 49, 56 og 98 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3 mg

EU/1/07/395/041-044
EU/1/07/395/057-058
EU/1/07/395/067

6 mg

EU/1/07/395/045-048
EU/1/07/395/059-060
EU/1/07/395/070

9 mg

EU/1/07/395/049-052
EU/1/07/395/061-062
EU/1/07/395/073

12 mg

EU/1/07/395/053-056
EU/1/07/395/063-064
EU/1/07/395/076

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 2007

Dato for seneste fornyelse: 14. maj 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04100 Borgo San Michele
Latina
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL BLISTERKORT AF OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

INVEGA 3 mg depottabletter
INVEGA 6 mg depottabletter
INVEGA 9 mg depottabletter
INVEGA 12 mg depottabletter

paliperidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 3 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 6 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 9 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 12 mg paliperidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

3 mg tabletter

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 depottabletter
28 depottabletter
49 depottabletter
56 depottabletter
98 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Sluges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/067
28 depottabletter - EU/1/07/395/041
49 depottabletter - EU/1/07/395/042
56 depottabletter - EU/1/07/395/043
98 depottabletter - EU/1/07/395/044

6 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/070
28 depottabletter - EU/1/07/395/045
49 depottabletter - EU/1/07/395/046
56 depottabletter - EU/1/07/395/047
98 depottabletter - EU/1/07/395/048

9 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/073
28 depottabletter - EU/1/07/395/049
49 depottabletter - EU/1/07/395/050
56 depottabletter - EU/1/07/395/051
98 depottabletter - EU/1/07/395/052

12 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/076
28 depottabletter - EU/1/07/395/053

49 depottabletter - EU/1/07/395/054
56 depottabletter - EU/1/07/395/055
98 depottabletter - EU/1/07/395/056

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

invega 3 mg
invega 6 mg
invega 9 mg
invega 12 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT AF OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM MED 7 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INVEGA 3 mg depottabletter
INVEGA 6 mg depottabletter
INVEGA 9 mg depottabletter
INVEGA 12 mg depottabletter

paliperidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INVEGA 3 mg depottabletter
INVEGA 6 mg depottabletter
INVEGA 9 mg depottabletter
INVEGA 12 mg depottabletter

paliperidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 3 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 6 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 9 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 12 mg paliperidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

3 mg tabletter

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
350 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Sluges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/057
350 depottabletter - EU/1/07/395/058

6 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/059
350 depottabletter - EU/1/07/395/060

9 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/061
350 depottabletter - EU/1/07/395/062

12 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/063
350 depottabletter - EU/1/07/395/064

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

invega 3 mg
invega 6 mg
invega 9 mg
invega 12 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INVEGA 3 mg depottabletter
INVEGA 6 mg depottabletter
INVEGA 9 mg depottabletter
INVEGA 12 mg depottabletter

paliperidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 3 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 6 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 9 mg paliperidon.
Hver depottablet indeholder 12 mg paliperidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

3 mg tabletter

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
350 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Sluges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/057
350 depottabletter - EU/1/07/395/058

6 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/059
350 depottabletter - EU/1/07/395/060

9 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/061
350 depottabletter - EU/1/07/395/062

12 mg
30 depottabletter - EU/1/07/395/063
350 depottabletter - EU/1/07/395/064

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

INVEGA 3 mg depottabletter
INVEGA 6 mg depottabletter
INVEGA 9 mg depottabletter
INVEGA 12 mg depottabletter
paliperidon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage INVEGA
3. Sådan skal du tage INVEGA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel indeholder det aktive stof paliperidon, der tilhører klassen af antipsykotika.

INVEGA anvendes til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og derover.

Skizofreni er en lidelse, hvis symptomer bl.a. er, at man hører, ser eller mærker ting, som ikke er der, opfatter ting forkert, er usædvanligt mistroisk, bliver indadvendt, taler usammenhængende og får en afstumpet opførsel og følelsesmæssig opfattelse. Mennesker med denne lidelse kan også føle sig deprimerede, angste, have skyldfølelse eller være anspændte.

INVEGA anvendes også til behandling af skizo-affektiv psykose hos voksne.

Skizo-affektiv psykose er en psykisk tilstand, hvor man oplever en kombination af symptomer på skizofreni (som angivet ovenfor) samtidigt med forstyrrelser i stemningslejet (føler sig meget opstemt, bedrøvet, oprevet eller distraheret, lider af søvnløshed, snakkesalighed, mister interessen for dagligdags aktiviteter, sover for meget eller for lidt, spiser for meget eller for lidt og har tilbagevendende selvmordstanker).

INVEGA kan lindre symptomerne på din sygdom og forhindre, at symptomerne kommer igen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage INVEGA

Tag ikke INVEGA

- hvis du er allergisk over for paliperidon, risperidon eller et af de øvrige indholdsstoffer i INVEGA (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager INVEGA.

- Patienter med skizo-affektiv psykose, der behandles med dette lægemiddel, skal overvåges omhyggeligt for et muligt skift fra maniske til depressive symptomer.
- Dette lægemiddel er ikke undersøgt til ældre patienter med demens. Ældre patienter med demens, der behandles med andre tilsvarende typer medicin, kan imidlertid have en øget risiko for slagtilfælde eller dødsfald (se punkt 4, Bivirkninger).
- hvis du har Parkinsons sygdom eller lider af demens.
- hvis du tidligere har fået stillet diagnosen malignt neuroleptikumsyndrom (høj temperatur og muskelstivhed).
- hvis du nogensinde har oplevet unormale bevægelser af tungen eller ansigtet (tardiv dyskinesi). Du skal være klar over, at begge disse tilstande kan forårsages af denne type medicin.
- hvis du ved, at du tidligere har haft et lavt niveau af hvide blodlegemer (som måske eller måske ikke var forårsaget af andre lægemidler).
- hvis du har sukkersyge (diabetes) eller har øget risiko for at få sukkersyge.
- hvis du lider af en hjertesygdom eller er i behandling for en hjertesygdom, som giver dig tendens til lavt blodtryk.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har en forstyrrelse i svælget, maven eller tarmene, som betyder, at du har vanskeligt ved at synke eller fordøje føde.
- hvis du har sygdomme ledsaget af diaré.
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har forlænget og/eller smertefuld rejsning.
- hvis du har vanskeligheder ved at kontrollere din krops kernetemperatur eller bliver overophedet.
- hvis du har et unormalt højt niveau af hormonet prolaktin i blodet, eller hvis du muligvis har en prolaktinafhængig svulst.
- hvis du eller en anden i din familie har haft blodpropper, da brug af antipsykotika har været forbundet med dannelsen af blodpropper.

Hvis du har nogle af disse sygdomme, bør du tale med lægen, som muligvis vil justere din dosis eller kontrollere dig i en periode.

Da et faretruende lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer, som er nødvendige for at bekæmpe infektioner i blodet, er observeret i meget sjældne tilfælde hos patienter, som fik INVEGA, vil din læge muligvis kontrollere antallet af hvide blodlegemer i dit blod.

INVEGA kan medføre vægtstigning. Betydelig vægtstigning kan påvirke dit helbred negativt. Din læge bør veje dig regelmæssigt.

Da der er observeret sukkersyge (diabetes mellitus) eller forværring af allerede eksisterende diabetes mellitus hos patienter, som tager INVEGA, skal din læge tjekke, om der er tegn på højt blodsukker. Hos patienter med allerede eksisterende diabetes mellitus, skal blodsukkeret måles regelmæssigt.

Under operation i øjet for uklarhed af linsen (grå stær) er det muligt, at pupillen (den sorte prik i midten af øjet) ikke forstørres som nødvendigt. Endvidere kan muskelspændingen i iris (den farvede

del af øjet) blive nedsat under operation, og dette kan føre til øjenskade. Hvis du planlægger at blive opereret i øjet, skal du sørge for at informere øjenlægen om, at du bruger dette lægemiddel.

Børn og unge

INVEGA er ikke beregnet til behandling af skizofreni hos børn og unge under 15 år.

INVEGA er ikke beregnet til behandling af skizo-affektiv psykose hos børn og unge under 18 år.

Dette skyldes, at det ikke vides, om INVEGA er sikkert eller effektivt i disse aldersgrupper.

Brug af andre lægemidler sammen med INVEGA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler eller for nylig har brugt andre lægemidler.

Der kan opstå problemer med hjertets elektriske funktion, når dette lægemiddel tages sammen med visse typer hjertemedicin til kontrol af hjerterytmen, eller visse andre typer medicin såsom antihistaminer, malariamidler og andre midler mod psykiske forstyrrelser.

Eftersom dette lægemiddel primært virker på hjernen, kan der opstå forstyrrelser fra anden medicin (eller alkohol), som også virker på hjernen, som følge af den yderligere virkning på hjernens funktion.

Da dette lægemiddel kan sænke blodtrykket, bør du være forsigtig, hvis du tager dette lægemiddel sammen med anden medicin, som også kan sænke blodtrykket.

Dette lægemiddel kan mindske effekten af lægemidler mod Parkinsons sygdom og uro i benene (*Restless Legs Syndrome*, RLS) (f.eks. levodopa).

Det kan påvirke virkningen af dette lægemiddel, hvis du tager medicin, der påvirker transporten af tarminholdet (f.eks. metoclopramid).

Dosis af dette lægemiddel skal muligvis sættes ned, hvis det tages samtidig med valproat.

Risperidon til indtagelse gennem munden bør ikke bruges sammen med dette lægemiddel, da kombinationen af de to lægemidler kan øge bivirkningerne.

INVEGA bør anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der øger aktiviteten i centralnervesystemet (psykostimulanter som f.eks. methylphenidat).

Brug af INVEGA sammen med alkohol

Du bør undgå alkohol, når du tager dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet, medmindre du har drøftet det med lægen. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget paliperidon i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller -svaghed, søvnighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge. Du må ikke amme, når du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der kan forekomme svimmelhed og synsproblemer under behandlingen med dette lægemiddel (se punkt 4, Bivirkninger). Dette skal tages i betragtning i tilfælde, hvor din fulde opmærksomhed er påkrævet, f.eks. når du fører motorkøretøj eller arbejder med maskiner.

INVEGA 3 mg tablet indeholder lactose

3 mg tabletten af dette lægemiddel indeholder lactose, som er en sukertype. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

INVEGA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, det vil sige, at det stort set er "natriumfrit".

3. Sådan skal du tage INVEGA

Tag lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning.

Brug til voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 6 mg en gang dagligt om morgenen. Lægen kan ændre din dosis inden for området 3 mg til 12 mg en gang dagligt ved skizofreni og 6 mg til 12 mg ved skizo-afektiv psykose. Det afhænger af, hvor godt medicinen virker på dig.

Brug til unge

Den anbefalede startdosis til behandling af skizofreni hos unge på 15 år eller derover er 3 mg en gang dagligt om morgenen.

Hos unge, der vejer 51 kg eller derover, kan dosis øges til mellem 6 mg til 12 mg en gang dagligt.

Hos unge, der vejer under 51 kg, kan dosis øges til 6 mg en gang dagligt.

Lægen vil beslutte, hvor meget du skal have. Dosis afhænger af, hvor godt medicinen virker på dig.

Sådan og på hvilket tidspunkt skal du tage INVEGA

Tabletterne skal indtages gennem munden og sluges hele med vand eller anden væske. De må ikke tygges, deles eller knuses.

Dette lægemiddel skal tages hver morgen med eller uden morgenmad, men på samme måde hver dag. Du må således ikke skifte mellem at tage dette lægemiddel sammen med morgenmaden den ene dag og uden morgenmad den næste dag.

Det aktive stof, paliperidon, opløses, når tabletten kommer ned i maven, og tabletskallen udskilles fra kroppen som et affaldsstof.

Patienter med nyreproblemer

Din læge kan justere din dosis af dette lægemiddel ud fra din nyrefunktion.

Ældre

Din læge kan reducere din dosis af dette lægemiddel, hvis din nyrefunktion er nedsat.

Hvis du har taget for meget INVEGA

Søg straks læge. Du kan få symptomer som søvnighed, træthed, unormale kropsbevægelser, problemer med at stå og gå, svimmelhed på grund af lavt blodtryk og unormalt hjerteslag.

Hvis du har glemt at tage INVEGA

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du blot tage den næste dosis som normalt den næste dag. Kontakt lægen, hvis du har glemt at tage to eller flere doser.

Hvis du holder op med at tage INVEGA

Du skal blive ved med at tage medicinen, da du ellers ikke får nogen effekt af lægemidlet. Du må ikke holde op med at tage medicinen, medmindre det er aftalt med lægen, da dine symptomer ellers kan vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du:

- får blodpropper i venerne - særligt i benene (med symptomer som hævelse, smerte og rødmen på benene). Blodpropper kan løsrives og føres med blodet til lungerne, hvor de kan forårsage brystmerter og åndedrætsbesvær. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du omgående søge læge eller skadestue.
- er dement og oplever en pludselig forandring i din sindstilstand eller pludselig svækkelse eller følelsesløshed i ansigtet, arme eller ben – især i den ene side – eller taleforstyrrelser, også selv om det er kortvarigt. Disse symptomer kan være tegn på et slagtilfælde.
- får feber, muskelstivhed, svedudbrud eller svækket bevidsthed (en tilstand kaldet malignt neuroleptikasyndrom). Du kan have behov for omgående behandling.
- er mand og får langvarig eller smertefuld erektion. Dette kaldes priapisme. Du kan have behov for omgående behandling.
- får ufrivillige, rytmiske bevægelser af tungen, munden eller ansigtet. Du skal måske holde op med at tage paliperidon.
- oplever en alvorlig allergisk reaktion, der er karakteriseret ved feber, hævelser i mund, ansigt, læber eller tunge, kortåndethed, kløe, hududslæt og nogle gange et fald i blodtrykket (anafylaktisk reaktion).

Meget almindelige bivirkninger: forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer

- problemer med at falde i søvn eller sove igennem
- parkinsonisme: denne tilstand kan omfatte langsomme eller besværede bevægelser, følelse af at have stive eller stramme muskler (og dermed rykvisse bevægelser) og undertiden også en følelse af, at bevægelsen "fryser" og derefter genoptages. Andre tegn på parkinsonisme omfatter en langsom slæbende gang, rystelser i hvile, øget spytkproduktion og/eller savlen samt tab af ansigtsmimik.
- rastløshed
- følelse af at være søvnig eller mindre opmærksom
- hovedpine.

Almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 10 personer

- bronkitis, forkølelessymptomer, bihulebetændelse, urinvejsinfektion, influenza-lignende symptomer
- vægtstigning, øget appetit, vægttab, appetitløshed
- opstemthed (mani), irritabilitet, depression, angst
- dystoni: dette er en tilstand, som medfører langsomme eller vedvarende, ufrivillige muskelsammentrækninger. Dystoni kan omfatte alle dele af kroppen (og kan medføre en unormal kropsholdning), men involverer dog oftest ansigtsmusklerne, herunder unormale øjen-, mund-, tunge- eller kæbebevægelser (grimasser)
- svimmelhed
- dyskinesi: dette er en tilstand, som omfatter ufrivillige muskelbevægelser, og som kan omfatte

- gentagne, spastiske eller vridende bevægelser eller muskeltrækninger.
- tremor (rysten)
- sløret syn
- forstyrrelse i den elektriske overledning mellem den øvre og nedre del af hjertet, ledningsforstyrrelser i hjertet, forlængelse af QT-interval, langsom hjerterytme, hurtig hjerterytme
- blodtryksfald efter at have rejst sig op (derfor kan nogle personer, som tager INVEGA, føle, at de skal besvime, være svimle eller besvime, hvis de rejser sig eller sætter sig op pludseligt), højt blodtryk
- ondt i halsen, hoste, stoppet næse
- mavesmerter, ubehag i maven, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, fordøjelsesbesvær, mundtørhed, tandpine
- forhøjede leveraminotransferaser i blodet
- kløe, udslæt
- knogle- eller muskelsmerter, rygsmerter, ledsmerter
- udebleven menstruation
- feber, svaghed, træthed.

Ikke almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 100 personer

- lungebetændelse, luftvejsinfektion, blærebetændelse, infektion i øret, halsbetændelse
- nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat antal blodplader (blodlegemer, der medvirker til at stoppe blødninger), anæmi, nedsat antal røde blodlegemer
- INVEGA kan medføre forhøjet koncentration af et hormon, som kaldes prolaktin, som påvises ved en blodprøve (medfører ikke altid symptomer). Symptomer på forhøjet prolaktin kan omfatte: Hos mænd: brystforstørrelse, problemer med at få eller opretholde erektion eller anden seksuel dysfunktion. Hos kvinder: ubehag i brysterne, mælkeflåd fra brysterne, udebleven menstruation eller andre forstyrrelser af menstruationscyklus.
- sukkersyge (diabetes mellitus) eller forværret diabetes mellitus, højt blodsukker, øget livvidde, appetittab med deraf følgende dårlig ernæringstilstand og lav vægt, højt niveau af triglycerider (fedtstoffer) i blodet
- søvnforstyrrelse, forvirring, nedsat lyst til sex, manglende evne til at få orgasme, nervøsitet, mareridt
- tardiv dyskinesi (ukontrollerede, rykvisse bevægelser i ansigtet, tungen eller andre dele af kroppen). Fortæl straks din læge, hvis du oplever ufrivillige rytmiske bevægelser af tungen, munden eller ansigtet. Det kan være nødvendigt at ophøre med INVEGA.
- krampeanfald, besvimelse, rastløs trang til at bevæge kroppen, svimmelhed efter at have rejst sig op, opmærksomhedsforstyrrelse, talebesvær, tab af eller unormal smagssans, nedsat følelse i huden over for smerte og berøring, prikkende eller stikkende fornemmelse i huden eller følelsesløshed
- lysfølsomme øjne, øjeninfektion eller røde øjne, tørre øjne
- en følelse af, at det hele drejer rundt (vertigo), ringen for ørerne, smerter i ørerne
- uregelmæssig hjerterytme, unormalt ekg (elektrokardiogram, registrering af hjertets elektriske aktivitet), en flagrende eller hamrende fornemmelse i brystet (hjerteranken)
- lavt blodtryk
- kortåndethed, hvæsen, næseblod
- opsvulmet tunge, mave- eller tarminfektion, synkebesvær, øget luftafgang fra tarmen
- forhøjet GGT (et leverenzym kaldet gammaglutamyltransferase) i blodet, forhøjede leverenzym i blodet
- nældefeber, hårtab, eksem, acne
- stigning i kreatinkinase i blodet (et enzym, der undertiden frigives ved muskelnedbrydning), muskelkramper, stive led, hævede led, muskelsvaghed, nakkesmerter
- urininkontinens (ufrivillig vandladning), hyppig vandladning, manglende evne til at lade vandet, smerter ved vandladning

- impotens, ejakulationsforstyrrelse
- udeblevne menstruationer eller andre forstyrrelser af menstruationscyklus, mælkflåd fra brysterne, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne, ubehag i brysterne
- hævelse i ansigtet, munden, øjnene eller læberne, hævelse i kroppen, arme eller ben
- kulderystelser, stigning i kropstemperatur
- ændret gang
- tørst
- bryst smerter, ubehag i brystet, utilpashed
- fald.

Sjældne bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 1.000 personer

- øjeninfektion, svampeinfektion i neglene, hudinfektion, betændelse i huden på grund af midler
- faretruende lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer, som er nødvendige for at bekæmpe infektioner i blodet
- fald i den type hvide blodlegemer, som beskytter dig mod infektion, stigning i antallet af eosinofile granulocytter (en type hvide blodlegemer) i blodet
- alvorlig allergisk reaktion kendetegnet ved feber, hævelse af munden, ansigtet, læberne eller tungen, kortåndethed, kløe, udslæt og undertiden blodtryksfald, allergisk reaktion
- sukker i urinen
- unormal udskillelse af et hormon, som styrer urinmængden
- livstruende komplikationer ved ukontrolleret diabetes mellitus
- faretruende stor indtagelse af vand, lavt blodsukker, uforholdsmæssig stor indtagelse af vand, forhøjet kolesterol i blodet
- søvngænger
- ikke at bevæge sig eller reagere i vågen tilstand (katatoni)
- manglende evne til at vise følelser
- malignt neuroleptikasyndrom (forvirring, nedsat eller tab af bevidsthed, høj feber og alvorlig muskelstivhed)
- bevidsthedstab, balanceforstyrrelse, unormal koordination
- problemer med blodkarrene i hjernen, koma på grund af dårligt kontrolleret diabetes mellitus, manglende respons på stimuli, lavt bevidsthedsniveau, hovedrysten
- glaukom (øget tryk i øjet), øget tåreproduktion, røde øjne, problemer med øjenbevægelse, rullende øjne
- atrieflimren (unormal hjerterytme), hurtig hjerterytme, når du har rejst dig op
- blodpropper i blodårerne (venerne), især i benene (symptomerne omfatter hævelse, smerte og rødme i benet). Blodpropper kan bevæge sig gennem blodkar til lungerne og give bryst smerter og åndedrætsbesvær. Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du øjeblikkeligt søge læge eller skadestue.
- nedsat iltforsyning til dele af kroppen (på grund af nedsat blodgennemstrømning), blussen
- vejrtrækningsbesvær under søvn (søvnåpnø), hurtig, overfladisk vejrtrækning
- lungebetændelse på grund af fejlsynkning af mad, tilstopning af luftvejene, ændret stemme
- blokering i tarmen, manglende evne til at holde på afføringen, meget hård afføring, manglende bevægelse af tarmmuskulaturen, som forårsager blokering
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- betændelse i bugspytkirtlen
- alvorlig allergisk reaktion med hævelse, som kan omfatte svælget og medføre vejrtrækningsbesvær
- fortykkelse af huden, tør hud, hudrødme, misfarvning af huden, afskallende og kløende hovedbund eller hud, skæl
- nedbrydelse af muskelfibre og muskel smerter (rabdomyolyse), unormal kropsholdning
- priapisme (forlænget erektion, som kan kræve kirurgisk behandling)
- brystudvikling hos mænd, forstørrede brystkirtler, flåd fra brysterne, udflåd fra skeden
- forsinket menstruation, brystforstørrelse

- meget lav kropstemperatur, fald i kropstemperatur
- symptomer i forbindelse med ophør med medicinen.

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke fastslås ud fra forhåndenværende data

- ophobning af væske i lungerne
- forhøjet insulin (et hormon, som kontrollerer blodsukterniveauet) i blodet.

Følgende bivirkninger er observeret i forbindelse med brug af et andet lægemiddel kaldet risperidon, som ligner paliperidon meget, og derfor kan disse bivirkninger også forventes med dette lægemiddel: søvnrelateret spiseforstyrrelse, andre typer af blodkarproblemer i hjernen, knitrende lungelyde og alvorligt eller livstruende udslæt med blærer og afskalning af huden, som kan starte i og omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene og sprede sig til andre dele af kroppen (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse). Der kan også opstå øjenproblemer under operation for grå stær. Under operation for grå stær kan der forekomme en tilstand kaldet intraoperativ floppy iris syndrom (IFIS), hvis du bruger eller har brugt INVEGA. Hvis du skal opereres for grå stær, skal du sørge for at fortælle det til din øjenlæge, hvis du tager eller har taget dette lægemiddel.

Hos unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Unge oplever generelt bivirkninger magen til dem, der ses hos voksne, med undtagelse af følgende bivirkninger, der er hyppigere:

- følelse af at være søvnig eller mindre opmærksom
- parkinsonisme: denne tilstand kan omfatte langsomme eller besværede bevægelser, følelse af at have stive eller stramme muskler (og dermed rykvisse bevægelser) og undertiden også en følelse af, at bevægelsen "fryser" og derefter genoptages. Andre tegn på parkinsonisme omfatter en langsom slæbende gang, rystelser i hvile, øget spyttproduktion og/eller savlen samt manglende ansigtsmimik.
- vægtstigning
- forkølelssymptomer
- rastløshed
- tremor (rysten)
- mavesmerter
- mælkeflåd fra brysterne hos piger
- brystforstørrelse hos drenge
- acne
- talebesvær
- mave- eller tarminfektion
- næseblod
- infektion i øret
- højt niveau af triglycerider (fedtstoffer) i blodet
- en følelse af, at det hele drejer rundt (vertigo).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet/beholderen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Beholdere: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Blisterkort: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

INVEGA indeholder:

Aktivt stof: paliperidon.

Hver INVEGA 3 mg depottablet indeholder 3 mg paliperidon.

Hver INVEGA 6 mg depottablet indeholder 6 mg paliperidon.

Hver INVEGA 9 mg depottablet indeholder 9 mg paliperidon.

Hver INVEGA 12 mg depottablet indeholder 12 mg paliperidon.

Øvrige indholdsstoffer:

Overtrukket tabletkerne:

Polyethylenoxid 200K

Natriumchlorid

Povidon (K29-32)

Stearinsyre

Butylhydroxytoluen (E321)

Jernoxid (gul) E172 (kun 3 mg og 12 mg tabletter)

Polyethylenoxid 7000K

Jernoxid (rød) (E172)

Hydroxyethylcellulose

Polyethylenglycol 3350

Celluloseacetat

Jernoxid (sort) (E172) (kun 9 mg tabletter)

Farvet overtræk:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Polyethylenglykol 400 (kun 6 mg, 9 mg og 12 mg tabletter)

Jernoxid (gul) (E172) (kun 6 mg og 12 mg tabletter)

Jernoxid (rød) (E172) (kun 6 mg og 9 mg tabletter)

Lactosemonohydrat (kun 3 mg tabletter)

Triacetin (kun 3 mg tabletter)

Carnubavoks

Tryk:

Jernoxid (sort) (E172)

Propylenglycol

Hypromellose

Udseende og pakningsstørrelser

INVEGA depottabletter er kapselformede. 3 mg tabletterne er hvide med teksten "PAL 3", 6 mg tabletterne er beige med teksten "PAL 6", 9 mg tabletterne er lyserøde med teksten "PAL 9" og 12 mg tabletterne er mørkegule med teksten "PAL 12". Alle tabletter leveres i følgende pakningsstørrelser:

- Beholdere: Tabletterne udleveres i en plastbeholder med børnesikret låg. Hver beholder indeholder enten 30 tabletter eller 350 tabletter. Hver beholder indeholder to silikagelposer, der absorberer fugt og holder tabletterne tørre.
- Blisterkort: Tabletterne udleveres som blisterkort pakket i æsker med 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
04100 Borgo San Michele
Latina
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.