

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INVEGA 3 mg, tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 6 mg, tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 9 mg, tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 12 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg paliperidon.  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 6 mg paliperidon.  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 9 mg paliperidon.  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 12 mg paliperidon.

### Hulpstof met bekend effect

Iedere 3 mg tablet bevat 13,2 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Langwerpige, capsulevormige witte tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 3'

Langwerpige, capsulevormige beige tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 6'

Langwerpige, capsulevormige roze tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 9'

Langwerpige, capsulevormige gele tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 12'

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

INVEGA is bestemd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

INVEGA is bestemd voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Schizofrenie (volwassenen)*

De aanbevolen dosering van INVEGA voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij lagere of hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 3 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 5 dagen te gebeuren.

### *Schizoaffectieve stoornis (volwassenen)*

De aanbevolen dosering van INVEGA voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 6 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 4 dagen te gebeuren.

### *Overschakelen op andere antipsychotica*

Er zijn geen systematisch verzamelde gegevens over specifieke patiënten die van INVEGA overschakelen naar andere antipsychotica. Door de verschillende farmacodynamische en farmacokinetische profielen van de antipsychotica onderling dient de overschakeling naar een ander antipsychoticum, indien medisch noodzakelijk, onder toezicht van een arts te gebeuren.

### *Ouderen*

De aanbevolen doseringen voor oudere patiënten met een normale nierfunctie ( $\geq 80$  ml/min) zijn hetzelfde als voor volwassenen met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan aanpassing van de dosis nodig zijn, afhankelijk van hun nierfunctie (zie *Nierinsufficiëntie* hieronder). INVEGA dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen met dementie met risicofactoren voor een CVA (zie rubriek 4.4). De veiligheid en werkzaamheid van INVEGA bij patiënten ouder dan 65 jaar met schizoaffectieve stoornis zijn niet onderzocht.

### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast. Aangezien INVEGA niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid bij deze patiënten geboden.

### *Nierinsufficiëntie*

Voor patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 50$  tot  $< 80$  ml/min), is de aanbevolen startdosis eenmaal daags 3 mg. Deze dosis kan verhoogd worden tot 6 mg eenmaal daags afhankelijk van de klinische respons en tolerantie.

Voor patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 10$  tot  $< 50$  ml/min), bedraagt de aanbevolen startdosis van INVEGA 3 mg om de andere dag, deze kan verhoogd worden tot eenmaal daags 3 mg na een klinische herevaluatie. Aangezien INVEGA niet is onderzocht bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min, wordt het gebruik bij deze patiënten niet aangeraden.

### *Pediatrische patiënten*

*Schizofrenie:* de aanbevolen startdosis van INVEGA voor de behandeling van schizofrenie bij adolescenten van 15 jaar en ouder is 3 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen.

Adolescenten die minder wegen dan 51 kg: de maximale aanbevolen dagelijkse dosis INVEGA is 6 mg.

Adolescenten die 51 kg of meer wegen: de maximale aanbevolen dagelijkse dosis INVEGA is 12 mg.

Indien aanpassing van de dosis is aangewezen, dient dit alleen te gebeuren na klinische herbeoordeling rekening houdend met de individuele behoefte van de patiënt. Als het nodig is de dosis te verhogen, worden verhogingen in stappen van 3 mg per dag aanbevolen. Deze verhogingen dienen in het algemeen plaats te vinden met intervallen van 5 of meer dagen. De veiligheid en werkzaamheid van INVEGA bij de behandeling van schizofrenie bij adolescenten tussen 12 en 14 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan. Er is geen relevante toepassing van INVEGA bij kinderen jonger dan 12 jaar.

*Schizoaffectieve stoornis:* de veiligheid en werkzaamheid van INVEGA bij de behandeling van schizoaffectieve stoornissen bij patiënten van 12 tot 17 jaar zijn niet onderzocht of vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van INVEGA bij kinderen jonger dan 12 jaar.

#### *Andere bijzondere groepen*

Er wordt geen dosisaanpassing van INVEGA aanbevolen op basis van geslacht, ras of rookgedrag.

#### Wijze van toediening

INVEGA dient oraal te worden ingenomen. INVEGA dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met een vloeistof, en mag niet worden gekauwd, gebroken of geplet. De werkzame stof bevindt zich binnen een niet-absorbeerbaar omhulsel, dat zo is ontworpen dat de werkzame stof met gereguleerde snelheid wordt afgegeven. Het omhulsel wordt samen met onoplosbare bestanddelen uit het binnenste van de tablet uit het lichaam verwijderd; patiënten hoeven zich geen zorgen te maken als ze in hun ontlasting iets opmerken dat eruit ziet als een tablet.

De inname van INVEGA dient te worden afgestemd op de voedselinname (zie rubriek 5.2). De patiënt dient instructie te krijgen om INVEGA ofwel altijd op de nuchtere maag te nemen ofwel altijd bij het ontbijt in te nemen, en niet inname op de nuchtere maag met inname na voedsel af te wisselen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor risperidon, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten met schizoaffectieve stoornis die worden behandeld met paliperidon moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor een mogelijke omschakeling van manische naar depressieve symptomen.

#### QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer INVEGA wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte of met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt verondersteld dat ze het QT-interval verlengen.

#### Maligne neurolepticasyndroom

Optreden van het maligne neurolepticasyndroom, dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serum-creatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere mogelijke klinische symptomen zijn myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die op het maligne neurolepticasyndroom wijzen, dienen alle antipsychotica, ook INVEGA, te worden gestaakt.

#### Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Dopaminereceptor-antagonisten worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie zich voordoen, dient men te overwegen het gebruik van alle antipsychotica, inclusief INVEGA, te staken.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die tegelijkertijd psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Bij antipsychotica, waaronder INVEGA, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10 000 patiënten) tijdens de post-marketing

geneesmiddelenbewaking. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden en stoppen met INVEGA dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen direct te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $< 1 \times 10^9/l$ ) moeten stoppen met INVEGA en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

#### Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes zijn tijdens behandeling met paliperidon gemeld. In sommige gevallen is een voorafgaande verhoging van het lichaamsgewicht gemeld, wat een predisponerende factor zou kunnen zijn. Een associatie met ketoacidose is zeer zelden gemeld en met diabetisch coma zelden. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met een atypisch antipsychoticum, waaronder INVEGA, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.

#### Gewichtstoename

Bij het gebruik van INVEGA is aanzienlijke gewichtstoename gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd.

#### Hyperprolactinemie

Onderzoek met weefselkweek suggereert dat celgroei in humane borsttumoren kan worden gestimuleerd door prolactine. Hoewel klinische en epidemiologische studies tot op heden geen duidelijk verband hebben aangetoond met de toediening van antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met mogelijke prolactineafhankelijke tumoren.

#### Orthostatische hypotensie

Door de alfablokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij bepaalde patiënten. Uit gepoolde gegevens van drie placebogecontroleerde studies met een duur van zes weken en een vaste dosis INVEGA (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de patiënten die met INVEGA werden behandeld, in vergelijking met 0,8% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. INVEGA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hartvaatziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

#### Convulsies

INVEGA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van convulsies, of die andere aandoeningen hebben die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.

#### Mogelijke gastro-intestinale obstructie

Omdat de INVEGA-tabletten niet vervormbaar zijn en in het maagdarmstelsel niet aanzienlijk van vorm veranderen, mag dit geneesmiddel doorgaans niet worden gegeven aan patiënten met een vooraf bestaande ernstige (pathologische of iatrogene) vernauwing van het maagdarmstelsel of bij patiënten met dysfagie of met ernstige slikproblemen. Er zijn zeldzame meldingen geweest van symptomen van obstructie bij patiënten met bekende stricturen als gevolg van de inname van geneesmiddelen in niet-vervormbare formuleringen met verlengde afgifte. Door deze formulering voor gereguleerde afgifte dient INVEGA alleen te worden gebruikt bij patiënten die de tablet in zijn geheel kunnen doorslikken.

### Aandoeningen met een verkorte maag-darmtransit

Bij aandoeningen waarbij de maag-darmtransit verkort is, bijvoorbeeld bij ziekten die gepaard gaan met ernstige chronische diarree, kan de absorptie van paliperidon verminderd zijn.

### Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom kan bij sommige patiënten een dosisaanpassing noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min. Paliperidon mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min.

### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien paliperidon bij deze patiënten wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

### Ouderen met dementie

INVEGA is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon eveneens van toepassing is voor paliperidon.

#### *Algehele mortaliteit*

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische studies hadden oudere patiënten met dementie die met andere atypische antipsychotica werden behandeld, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met degenen die met placebo werden behandeld. Bij de patiënten die met risperidon werden behandeld was de mortaliteit 4%, ten opzichte van 3,1% bij placebo.

#### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met sommige atypische antipsychotica waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine bij patiënten met dementie werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien. Het mechanisme dat leidt tot dit verhoogde risico is niet bekend. INVEGA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten met dementie die risicofactoren vertonen voor een beroerte.

### Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie

Artsen dienen de risico's tegen de voordelen af te wegen als ze INVEGA voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson en met Lewy-body-dementie, aangezien er bij beide groepen patiënten een verhoogd risico voor het maligne neurolepticasyndroom en een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kan bestaan. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich, naast de extrapyramidale symptomen, ook uiten als verwarring, verminderd bewustzijn of verlaagde waakzaamheid, of een instabiele houding waarbij de patiënt veel valt.

### Priapisme

Van antipsychotica met alfa-adrenerge blokkerende effecten (waaronder risperidon) is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Tijdens postmarketing-surveillance is ook met paliperidon, dat de actieve metabooliet van risperidon is, priapisme gemeld. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 3-4 uur over is.

### Regulering van de lichaamstemperatuur

Bij antipsychotica wordt een verstoring gezien in het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen. De nodige voorzorg wordt aanbevolen als INVEGA wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreem hoge temperaturen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

### Veneuze trombo-embolie

Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor

VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met INVEGA worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

#### Anti-emetisch effect

In preklinisch onderzoek met paliperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en signalen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor maskeren.

#### Pediatrische patiënten

Het sedatieve effect van INVEGA dient bij deze populatie nauwgezet te worden gemonitord. De impact van sedatie op de patiënt kan gunstiger worden door het tijdstip van inname van INVEGA te veranderen.

Regelmatige klinische beoordeling van de endocrinologische status dient te worden overwogen vanwege de mogelijke effecten van langdurige hyperprolactinemie op de groei en de seksuele rijping bij adolescenten. Hierbij hoort onder andere beoordeling van lengte, gewicht, seksuele rijping, monitoren van menstruatie en andere mogelijke prolactinegerelateerde effecten.

Ook dient tijdens de behandeling met INVEGA regelmatig onderzoek naar extrapiramidale symptomen en andere bewegingsstoornissen uitgevoerd te worden.

Zie rubriek 4.2 voor specifieke aanbevelingen voor de dosering bij pediatrische patiënten.

#### Intraoperatief Floppy Iris-Syndroom

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect, zoals INVEGA, is het intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti-alfa-1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met alfa-1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

#### Hulpstoffen

##### Lactosegehalte (heeft uitsluitend betrekking op de 3 mg tabletten)

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van INVEGA in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse-IA-antiarrhythmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse-III-antiarrhythmica (bijv. amiodarone, sotalol), bepaalde antihistaminica, enkele andere antipsychotica en bepaalde middelen tegen malaria (bijv. mefloquine).

#### Mogelijke effecten van INVEGA op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P-450 iso-enzymen. *In vitro*-studies duiden erop dat paliperidon geen CYP1A2-activiteit induceert.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn om INVEGA te gebruiken in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opioïden, enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt, in het bijzonder bij patiënten met een terminaal stadium van de ziekte van Parkinson, dient van beide behandelingen de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Aangezien paliperidon orthostatische hypotensie kan induceren (zie rubriek 4.4), kan een versterkt effect optreden als INVEGA wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar effect bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer paliperidon in combinatie gebruikt wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel tot epileptische aanvallen kunnen verlagen (zoals fenothiazines of butyrofenonen, clozapine, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine, enz.).

Er werd geen interactiestudie tussen INVEGA en lithium uitgevoerd; het is echter onwaarschijnlijk dat zich een farmacokinetische interactie voordoet.

Gelijktijdige toediening van INVEGA 12 mg eenmaal daags met valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2000 mg eenmaal daags) had geen effect op de *steady-state* farmacokinetische eigenschappen van valproaat. Gelijktijdige toediening van INVEGA met valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte verhoogde de blootstelling aan paliperidon (zie hieronder).

#### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op INVEGA

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken zijn bij het metabolisme van paliperidon, maar er zijn geen aanwijzingen (noch *in vitro*, noch *in vivo*) dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Bij gelijktijdige toediening van INVEGA met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon. *In vitro*-studies hebben aangetoond dat paliperidon een P-glycoproteïne (P-gp)-substraat is.

De gelijktijdige toediening van INVEGA eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde 'steady-state' maximale plasmaconcentratie en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige inname van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van carbamazepine dient de dosis van INVEGA opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verhoogd. Anderzijds dient bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van INVEGA eveneens opnieuw te worden geëvalueerd en zonodig te worden verlaagd. Het duurt 2 tot 3 weken voordat volledige inductie optreedt en bij stopzetting van het inducerend geneesmiddel verdwijnt het inducerend effect in een vergelijkbare periode. Andere geneesmiddelen of kruiden die inducerend werken, bijv. rifampicine en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), kunnen een vergelijkbaar effect op paliperidon hebben.

Geneesmiddelen die de maag-darmtransit verkorten, kunnen de absorptie van paliperidon beïnvloeden, bijv. metoclopramide.

Gelijktijdige toediening van één dosis INVEGA 12 mg met valproaat seminatrium tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer



50% in de  $C_{max}$  en AUC van paliperidon. Als INVEGA, na klinische beoordeling, gelijktijdig met valproaat wordt toegediend, moet een dosisverlaging van INVEGA worden overwogen.

#### Gelijktijdig gebruik van INVEGA met risperidon

Gelijktijdig gebruik van INVEGA met oraal risperidon wordt niet aangeraden aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon en de combinatie van deze twee kan leiden tot een bijkomende blootstelling aan paliperidon.

#### Gelijktijdig gebruik van INVEGA met psychostimulantia

Gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met paliperidon kan leiden tot extrapiramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Paliperidon bleek niet teratogeen in studies bij dieren, maar er werden andere vormen van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder paliperidon), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. INVEGA dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Als het nodig is om tijdens de zwangerschap te stoppen met de medicatie, dient dit niet plotseling te gebeuren.

#### Borstvoeding

Wanneer een therapeutische dosis wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, wordt paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind waarschijnlijk zijn. INVEGA dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

In de niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Paliperidon kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden of machines te bedienen totdat bekend is hoe zij reageren op INVEGA.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Volwassenen

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De meest gerapporteerde bijwerkingen die in klinische studies bij volwassenen werden gemeld, zijn hoofdpijn, insomnia, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, tremor, dystonie, bovensteluchtweginfectie, angst, duizeligheid, gewicht verhoogd, nausea, agitatie, constipatie, braken, vermoeidheid, depressie, dyspepsie, diarree, droge mond, tandpijn, musculoskeletale pijn, hypertensie, asthenie, rugpijn, electrocardiogram QT verlengd en hoesten.

De volgende bijwerkingen bleken dosisgerelateerd te zijn: hoofdpijn, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, dystonie, duizeligheid, tremor, bovensteluchtweginfectie, dyspepsie en musculoskeletale pijn.

In de studies naar schizoaffectieve stoornis had in de totale INVEGA-dosisgroep een hoger percentage patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met een antidepressivum of stemmingsstabilisator bijwerkingen dan patiënten die alleen INVEGA kregen.

### Tabel met bijwerkingen

Hieronder worden alle bijwerkingen weergegeven die in klinische studies en tijdens postmarketing-ervaring met paliperidon zijn gemeld, waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met INVEGA bij volwassenen. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: *zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *soms* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *zelden* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *zeer zelden* ( $< 1/10000$ ) en *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen voorgesteld in afnemende graad van ernst.

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis, urineweginfectie, influenza	pneumonie, luchtweginfectie, cystitis, oorinfectie, tonsillitis	ooginfectie, onychomycose, cellulitis, acarodermatitis	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			aantal witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, anemie, hematocriet verlaagd	agranulocytose <sup>c</sup> , neutropenie, eosinofielentelling verhoogd	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>				anafylactische reactie, overgevoeligheid	
<b>Endocriene aandoeningen</b>			hyperprolactinemie <sup>a</sup>	antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie <sup>c</sup> , glucose in urine	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		gewichtstoename, gestimuleerde eetlust, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperglykemie, taille-omtrek toegenomen, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd	waterintoxicatie, diabetische ketoacidose <sup>c</sup> , hypoglykemie, polydipsie, bloed cholesterol verhoogd	hyperinsulinemie
<b>Psychische stoornissen</b>	insomnia <sup>c</sup>	manie, agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, verwarde toestand, verminderd libido, anorgasmie, zenuwachtigheid, nachtmerrie	katatonie, somnambulisme, afgestompt affect <sup>c</sup>	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	parkinsonisme <sup>b</sup> , acathisie <sup>b</sup> , sedatie/somnolentie, hoofdpijn	dystonie <sup>b</sup> , duizeligheid, dyskinesie <sup>b</sup> , tremor <sup>b</sup>	tardieve dyskinesie, convulsie <sup>c</sup> , syncope, psychomotorische hyperactiviteit, orthostatische hypotensie, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo-esthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet-reagerend op prikkels <sup>c</sup> , bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn <sup>c</sup> , diabetisch coma <sup>c</sup> , evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van het hoofd <sup>c</sup>	

<b>Oogaandoeningen</b>		gezichtsvermogen wazig	fotofobie, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsafwijking <sup>c</sup> , oogrollen <sup>c</sup> , traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>			vertigo, tinnitus, oorpijn		
<b>Hartaandoeningen</b>		atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, bradycardie, tachycardie	sinusaritmie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, posturele orthostatische tachycardie-syndroom <sup>c</sup>	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		orthostatische hypotensie, hypertensie	hypotensie	longembolie, veneuze trombose, ischemie, overmatig blozen	
<b>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		faryngolaryngeale pijn, hoest, neuscongestie	dyspneu, piepen, bloedneus	slaapapneu-syndroom, hyperventilatie, aspiratiepneumonie, luchtwegcongestie, dysfonie	longstuwing
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>		abdominale pijn, abdominaal ongemak, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn	gezwollen tong, gastro-enteritis, dysfagie, flatulentie	pancreatitis <sup>c</sup> , intestinale obstructie, ileus, fecale incontinentie, fecaloom <sup>c</sup> , cheilitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		transaminasen verhoogd	gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd	geelzucht	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		pruritus, rash	urticaria, alopecia, eczeem, acne	angio-oedeem, geneesmiddeleneruptie <sup>c</sup> , hyperkeratose, droge huid, erytheem, huidverkleuring, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatine-fosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn	rabdomyolyse <sup>c</sup> , houding afwijkend <sup>c</sup>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			urine-incontinentie, pollakisurie, urineretentie, dysurie		
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>				neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6) <sup>c</sup>	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		amenorroe	erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis <sup>c</sup> , galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten	priapisme <sup>c</sup> , uitstel van menstruatie <sup>c</sup> , gynaecomastie, bloedaandring in de borsten, borstvergroting <sup>c</sup> , borstuitvloed, vaginale afscheiding	priapisme

<b>Algemene aandoeningen</b>		pyrexie, asthenie, vermoeidheid	gezichtsoedeem, oedeem <sup>e</sup> , koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise	hypothermie <sup>c</sup> , lichaamstemperatuur verlaagd <sup>e</sup> , geneesmiddel-onttrekkingssyndroom <sup>c</sup> , induratie <sup>c</sup>	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			vallen		

<sup>a</sup> Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

<sup>b</sup> Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.

<sup>c</sup> Niet waargenomen in klinische studies met INVEGA maar waargenomen in de post-marketing omgeving met paliperidon

<sup>d</sup> In placebogecontroleerde *pivotal* studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05% van de met INVEGA behandelde personen, tegenover 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle personen behandeld met INVEGA.

<sup>e</sup> **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** gegeneraliseerd oedeem, perifere oedeem, putjesoedeem. **Menstruatiestoornis omvat:** onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

#### Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

Aangezien paliperidon de actieve metabooliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij het gebruik van producten op basis van risperidon en kan verwacht worden dat ze ook optreden bij INVEGA.

**Psychische stoornissen:** slaapgerelateerde eetstoornis

**Zenuwstelselaandoeningen:** cerebrovasculaire aandoening

**Oogaandoeningen:** floppy iris-syndroom (intraoperatief)

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:** ratelgeluiden

**Huid- en onderhuidaandoeningen:** Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Extrapiramidale symptomen (EPS)*

In klinische studies naar schizofrenie werd er geen verschil waargenomen tussen placebo en de doseringen van 3 en 6 mg van INVEGA. Bij de twee hogere doseringen van INVEGA (9 en 12 mg) werd een dosisafhankelijkheid voor EPS gezien. In de studies naar schizo-affectieve stoornis werd in alle dosisgroepen een hogere EPS-frequentie waargenomen dan placebo zonder een duidelijke dosisrelatie.

EPS omvatte een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, stramme spieren, akinesie, stijve nek, stijve spieren, parkinsonachtige gang en abnormale glabellareflex, parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless leg-syndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Er moet opgemerkt worden dat een breder spectrum aan symptomen wordt vermeld die niet noodzakelijkerwijs extrapiramidaal van oorsprong zijn.

##### *Gewichtstoename*

In klinische studies naar schizofrenie werden de percentages deelnemers vergeleken die  $\geq 7\%$  gewichtstoename hadden (het criterium voor gewichtstoename). Hieruit bleek dat de incidentie van

gewichtstoename bij de doseringen 3 en 6 mg INVEGA vergelijkbaar was met placebo, en de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 9 mg en 12 mg INVEGA bleek hoger te zijn in vergelijking met placebo.

In de klinische studies naar schizoaffectieve stoornis had een hoger percentage patiënten die met INVEGA werden behandeld (5%) een gewichtstoename van  $\geq 7\%$  vergeleken met patiënten in de placebogroep (1%). In de studie met twee dosisgroepen (zie rubriek 5.1) werd een gewichtstoename van  $\geq 7\%$  waargenomen bij 3% van de patiënten in de lage dosisgroep (3-6 mg), 7% van de patiënten in de hoge dosisgroep (9-12 mg) en 1% van de patiënten in de placebogroep.

#### *Hyperprolactinemie*

In klinische studies naar schizofrenie werd bij 67% van de patiënten die behandeld werden met INVEGA een toename in serumprolactine waargenomen. Bijwerkingen die mogelijk duiden op een verhoogde prolactinespiegel (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden bij 2% van de patiënten gemeld. De maximaal gemiddelde toename van de prolactineconcentratie in het serum werd in het algemeen gezien op de 15de dag van de behandeling, maar bleef op het einde van de studie boven de uitgangswaarde.

#### Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie), plotse onverklaarbare dood, hartstilstand en ‘torsade de pointes’ kunnen bij gebruik van antipsychotica optreden. Met het gebruik van antipsychotica zijn er gevallen gemeld van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en diep-veneuze trombose – frequentie niet bekend.

Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon. Het veiligheidsprofiel van risperidon kan van toepassing zijn.

#### Ouderen

In een studie bij oudere patiënten met schizofrenie bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van niet-ouderen. INVEGA is niet onderzocht bij ouderen met dementie. In klinische studies met enkele andere atypische antipsychotica zijn verhoogde risico's gemeld op overlijden en cerebrovasculaire accidenten (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

In één kortdurende en twee langerdurende studies met paliperidon tabletten met verlengde afgifte, uitgevoerd bij adolescenten van 12 jaar en ouder met schizofrenie, was het algemene veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat bij volwassenen werd gezien. In de gegevens van de samengevoegde ‘adolescente schizofreniepopulatie’ (12 jaar en ouder, n=545) die waren blootgesteld aan INVEGA, waren de frequentie en de aard van de bijwerkingen hetzelfde als bij volwassenen, met uitzondering van de volgende bijwerkingen die vaker werden gemeld bij adolescenten die INVEGA ontvingen dan bij volwassenen die INVEGA ontvingen (en vaker dan bij placebo): sedatie/somnolentie, parkinsonisme, gewichtstoename, bovensteluchtweginfectie, acathisie en tremor werden zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) gemeld bij adolescenten; abdominale pijn, galactorroe, gynaecomastie, acne, dysarthrie, gastro-enteritis, epistaxis, oorinfectie, bloedtriglyceriden verhoogd en vertigo werden vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) gemeld bij adolescenten.

##### *Extrapiramidale symptomen (EPS)*

In de kortdurende, placebogecontroleerde studie met vaste dosering bij adolescenten was de incidentie van EPS met alle doseringen van INVEGA hoger dan met placebo, met een hogere frequentie van EPS bij hogere doseringen. Over het geheel van de studies bij adolescenten kwam EPS - bij alle doseringen van INVEGA - bij adolescenten meer voor dan bij volwassenen.

##### *Gewichtstoename*

In de kortdurende, placebogecontroleerde studie met vaste dosering bij adolescenten had een hoger percentage van de personen behandeld met INVEGA (6-19%, afhankelijk van de dosering) een gewichtstoename van  $\geq 7\%$  in vergelijking met de personen die placebo hadden gekregen (2%). Er

was geen duidelijke relatie met de dosis. In de lange, 2 jaar durende studie meldden de personen die zowel tijdens de dubbelblinde als tijdens de open-labelstudie aan INVEGA waren blootgesteld een bescheiden gewichtstoename (4,9 kg).

Bij adolescenten dient de gewichtstoename te worden afgemeten aan de verwachte gewichtstoename bij normale groei.

#### *Prolactine*

In de tot 2 jaar durende studie met open-labelbehandeling met INVEGA bij adolescenten met schizofrenie traden bij 48% van de vrouwen en bij 60% van de mannen verhoogde serumconcentraties van prolactine op. Bijwerkingen die mogelijk wijzen op verhoging van de prolactineconcentratie (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden over het geheel gemeld bij 9,3% van de personen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

## **4.9 Overdosering**

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen bij overdosering een overdreven uiting van de gekende effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventriculaire fibrillatie zijn gemeld in verband met overdosering. Bij acute overdosering moet men rekening houden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel dient men rekening te houden met de verlengde afgifte van het geneesmiddel. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen paliperidon. Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven en dat de betrokkene voldoende zuurstof inademt. Onmiddellijk dient cardiovasculair onderzoek plaats te vinden bestaande uit een continue opvolging van mogelijke aritmieën door middel van ECG. Voor de behandeling van hypotensie en circulatoire collaps dienen geschikte maatregelen te worden genomen zoals intraveneuze toediening van vloeistof en/of sympathomimetica. Toedienen van geactiveerde kool met een laxermiddel dient overwogen te worden. Bij ernstige extrapiramidale symptomen dienen anticholinergica te worden toegediend. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht en opvolging te blijven tot hij hersteld is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, andere antipsychotica, ATC-code: N05AX13

INVEGA bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidon.

#### Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT<sub>2</sub>- en dopaminerge D<sub>2</sub>-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H<sub>1</sub>-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren zijn kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D<sub>2</sub>-antagonist is, wat voor zover bekend de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate

katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante serotonine-antagonisme van INVEGA kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

### Klinische werkzaamheid

#### *Schizofrenie*

De werkzaamheid van INVEGA bij de behandeling van schizofrenie werd vastgesteld in drie multicentrische, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies van 6 weken bij personen met DSM-IV-criteria voor schizofrenie. De doseringen van INVEGA liepen in de drie studies uiteen, maar varieerden van 3 tot 15 mg eenmaal daags. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de afname van de totale score op de 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)', zoals in de onderstaande tabel wordt weergegeven. De PANSS is een gevalideerde, uit meerdere items bestaande schaal met vijf factoren om positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerd denken, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie te evalueren. Alle onderzochte doseringen van INVEGA onderscheiden zich van placebo op dag 4 ( $p < 0,05$ ). De vooraf bepaalde secundaire eindpunten omvatten de 'Personal and Social Performance (PSP)'-schaal en de 'Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)'-schaal. In alle drie de studies bleek INVEGA superieur ten opzichte van placebo op de PSP en de CGI-S. De werkzaamheid werd ook geëvalueerd door de behandelingsrespons te berekenen (gedefinieerd als een afname in de PANSS-totaalscore van  $\geq 30\%$ ) als secundair eindpunt.

Schizofreniestudies: Totaalscore op de 'Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)' voor schizofrenie - Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF voor de Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 en R076477-SCH-305: <i>Intent-to-Treat Analyse Set</i>					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(n=126)		(n=123)	(n=122)	(n=129)
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Gemiddelde verandering (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-waarde (vs. placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Verskil 'LS Means' (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(n=105)		(n=111)		(n=111)
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Gemiddelde verandering (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-waarde (vs. placebo)			0,006		<0,001
Verskil 'LS Means' (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(n=120)	(n=123)		(n=123)	
Gemiddeld bij uitgangswaarde (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Gemiddelde verandering (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-waarde (vs. placebo)		<0,001		<0,001	
Verskil 'LS Means' (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

N.B.: Een negatieve verandering van de score duidt op verbetering. Bij alle drie de studies werd een actieve controle (olanzapinedosis van 10 mg) ingesloten. LOCF = *last observation carried forward*. De 1-7-versie van de PANSS werd gehanteerd. In de studie R076477-SCH-305 was ook een dosis van 15 mg opgenomen, maar de resultaten daarvan worden niet weergegeven aangezien deze boven de maximaal aanbevolen dosis van 12 mg ligt.

Schizofreniestudies: percentage patiënten met responderstatus bij LOCF-eindpunt					
Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 en R076477-SCH-305: <i>Intent-to-Treat</i> Analyse Set					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Responder, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Niet-responder, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-waarde (vs placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Responder, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Niet-responder, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P-waarde (vs placebo)	--		0,025		0,012
<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
Responder, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Niet-responder, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P-waarde (vs placebo)	--	0,001		<0,001	

In een langetermijnstudie om het onderhoudseffect na te gaan, bleek INVEGA significant effectiever in het onder controle houden van de symptomen en het uitstellen van relaps bij schizofrenie dan placebo. Nadat patiënten gedurende 6 weken waren behandeld voor een acute episode en vervolgens gedurende 8 weken werden gestabiliseerd met INVEGA (dosis variërend van 3 tot 15 mg eenmaal daags), werden de patiënten dubbelblind gerandomiseerd aan een verdere behandeling met INVEGA ofwel placebo, totdat een relaps van de schizofreniesymptomen optrad. De studie werd vroegtijdig gestopt omwille van de effectiviteit, in verband met het significante verschil in tijd tot relaps van INVEGA ten opzichte van placebo (p=0,0053).

#### *Schizoaffectieve stoornis*

De werkzaamheid van INVEGA bij de acute behandeling van psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornis werd vastgesteld in twee placebogecontroleerde, 6 weken durende studies bij niet-bejaarde volwassen patiënten. Ingeschreven patiënten 1) voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizoaffectieve stoornis, zoals bevestigd door het *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*, 2) hadden een totaalscore op de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) van ten minste 60, en 3) hadden prominente stemmingssymptomen zoals bevestigd door een score van ten minste 16 op de *Young Mania Rating Scale* (YMRS) en/of *Hamilton Rating Scale 21 for Depression* (HAM-D 21). De populatie omvatte patiënten met schizoaffectieve stoornis van het bipolaire en depressieve type. In een van deze studies werd de werkzaamheid beoordeeld bij 211 patiënten die flexibele doses INVEGA (3-12 mg eenmaal daags) kregen. In de andere studie werd de werkzaamheid beoordeeld bij 203 patiënten die aan een van twee doseringen van INVEGA werden toegewezen: eenmaal daags 6 mg met de optie te verlagen naar 3 mg (n=105) of eenmaal daags 12 mg met de optie te verlagen naar 9 mg eenmaal daags (n=98). Beide studies omvatten patiënten die INVEGA als monotherapie of in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva ontvingen. De dosis werd 's morgens onafhankelijk van de maaltijd toegediend. De werkzaamheid werd geëvalueerd met behulp van de PANSS.

De INVEGA-groep in de flexibele dosisstudie (dosis tussen 3 en 12 mg per dag, gemiddelde modale dosis van 8,6 mg per dag) en de hoge INVEGA-dosisgroep in de studie met 2 dosisniveaus (12 mg/dag met de optie te verlagen naar 9 mg/dag) hadden beide betere scores dan placebo op de PANSS na 6 weken. In de lage dosisgroep in de studie met 2 dosisniveaus (6 mg/dag met de optie te verlagen naar 3 mg/dag) was INVEGA niet significant anders dan placebo gemeten met de PANSS. Slechts een paar patiënten in beide studies ontvingen de 3 mg-dosis en de werkzaamheid van deze dosis kon niet worden vastgesteld. Statistisch grotere verbeteringen in manische symptomen gemeten door YMRS (schaal van secundaire werkzaamheid), zijn waargenomen bij patiënten in de flexibele dosisstudie en de hogere INVEGA-dosisgroep in de tweede studie.

De resultaten van beide studies samengenomen (gepoolde studiegegevens), tonen aan dat INVEGA de psychotische en manische symptomen van schizoaffectieve stoornis verbeterde bij het eindpunt ten



opzichte van placebo zowel bij toediening als monotherapie als in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva. Echter in het algemeen was het effect met betrekking tot PANSS en YMRS na gebruik als monotherapie groter dan na gebruik in combinatie met stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva. Bovendien was INVEGA in de gepoolde populatie niet werkzaam bij patiënten die gelijktijdig stemmingsstabilisatoren en antidepressiva kregen ten aanzien van de psychotische symptomen, maar deze populatie was klein (30 responders in de paliperidongroep en 20 responders in de placebogroep). Daarnaast was in studie SCA-3001 in de ITT populatie het effect op psychotische symptomen, gemeten door PANSS, duidelijk minder uitgesproken en zonder statistische significantie voor patiënten die gelijktijdig stemmingsstabilisatoren en/of antidepressiva kregen. Een effect van INVEGA op depressieve symptomen is in deze studies niet aangetoond, maar is wel aangetoond tijdens een langetermijnstudie met de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon (wordt verderop in deze rubriek beschreven).

Analyse van de subpopulaties vertoonde geen bewijs van verschillen in respons op basis van geslacht, leeftijd of geografische regio. Er waren onvoldoende gegevens om de verschillen in effecten op basis van ras te onderzoeken. De werkzaamheid werd ook geëvalueerd door de behandelingsrespons te berekenen (gedefinieerd als een afname in de PANSS-totaalscore van  $\geq 30\%$  en CGI-C score  $\leq 2$ ) als secundair eindpunt.

Schizoaffectieve stoornis-studies: primaire werkzaamheidsparameter, verandering in de PANSS-totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde voor de studies R076477-SCA-3001 en R076477-SCA-3002: <i>Intent-to-Treat</i> Analyse Set				
	Placebo	INVEGA lagere dosis (3-6 mg)	INVEGA hogere dosis (9-12 mg)	INVEGA flexibele dosis (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(n=107)	(n=105)	(n=98)	
Gemiddelde bij uitgangswaarde (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Gemiddelde verandering (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-waarde (vs placebo)		0,187	0,003	
Verskil 'LS means' (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(n=93)			(n=211)
Gemiddelde bij uitgangswaarde (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Gemiddelde verandering (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-waarde (vs placebo)				<0,001
Verskil 'LS means' (SE)				-13,5 (2,63)

NB: Een negatieve verandering in de score duidt op verbetering. LOCF = *last observation carried forward* (waarden laatste observatie gebruikt).

Schizoaffectieve stoornis-studies: secundaire werkzaamheidsparameter, percentage patiënten met responderstatus bij LOCF-eindpunt: Studies R076477-SCA-3001 en R076477-SCA-3002: <i>Intent-to-Treat</i> Analyse Set				
	Placebo	INVEGA lagere dosis (3-6 mg)	INVEGA hogere dosis (9-12 mg)	INVEGA flexibele dosis (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Niet-responder, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-waarde (vs placebo)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Niet-responder, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-waarde (vs placebo)	--			0,046

Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore  $\geq 30\%$  en CGI-C score  $\leq 2$  ten opzichte van de uitgangswaarde

In een langetermijnstudie, opgezet om het behoud van effect te beoordelen, was de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon significant effectiever dan placebo in het behouden van symptoombeheersing en het uitstellen van terugkeer van psychotische, manische en depressieve symptomen van schizoaffectieve stoornis. Na een succesvolle behandeling van 13 weken in verband met een acute psychotische of stemmingsepisode en na stabilisering met de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon gedurende nog eens 12 weken (met doses die varieerden van 50 tot 150 mg), werden de patiënten gerandomiseerd naar een 15 maanden durende dubbelblinde recidief-preventieperiode van de studie, waarin ze ofwel doorgingen met het gebruik van de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon ofwel placebo kregen, totdat ze opnieuw schizoaffectieve symptomen ondervonden. De studie toonde een significant langere tijd tot recidief bij patiënten die werden behandeld met de langwerkende injecteerbare toepassingsvorm van paliperidon in vergelijking met behandeling met placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met INVEGA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizoaffectieve stoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### **De werkzaamheid van INVEGA voor de behandeling van schizofrenie bij adolescenten tussen 12 en 14 jaar is niet vastgesteld.**

De werkzaamheid van INVEGA bij adolescenten met schizofrenie (INVEGA  $n=149$ , placebo  $n=51$ ) werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 6 weken durende studie waarin gebruik werd gemaakt van een opzet met behandelgroepen met een vaste dosis op basis van het lichaamsgewicht met doseringen van 1,5 mg/dag tot 12 mg/dag. De deelnemers hadden een leeftijd van 12-17 jaar en voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie. De werkzaamheid werd beoordeeld met behulp van de PANSS. Deze studie toonde de werkzaamheid van INVEGA bij adolescente personen met schizofrenie bij de 'medium' doseringsgroep aan. Een secundaire analyse naar dosis toonde de werkzaamheid van de doses van 3 mg, 6 mg en 12 mg eenmaal daags aan.

Studie bij adolescenten met schizofrenie: R076477-PSZ-3001: studie van 6 weken met vaste dosis, placebogecontroleerd. <i>Intent-to-treat</i> analyseset. Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF.				
	Placebo $n=51$	INVEGA Lage dosis 1,5 mg $n=54$	INVEGA 'Medium' dosis 3 of 6 mg* $n=48$	INVEGA Hoge dosis 6 of 12 mg** $n=47$
<b>Verandering in PANSS-score</b>				
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Gemiddelde verandering (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-waarde (vs placebo)		0,508	0,006	0,086
Vershil 'LS means' (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Responderanalyse</b>				
Responder, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Niet-responder, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-waarde (vs placebo)		0,479	0,001	0,043

Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore  $\geq 20\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde

NB: Negatieve verandering in score betekent verbetering. LOCF = *last observation carried forward*.

\* 'Medium' dosis: 3 mg voor deelnemers  $< 51$  kg, 6 mg voor deelnemers  $\geq 51$  kg

\*\*Hoge dosis: 6 mg voor deelnemers  $< 51$  kg, 12 mg voor deelnemers  $\geq 51$  kg

De werkzaamheid van INVEGA in een flexibel dosisbereik van 3 mg/dag tot 9 mg/dag bij adolescenten (12 jaar en ouder) met schizofrenie werd ook beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met actieve controle (INVEGA  $n=112$ , aripiprazol  $n=114$ ) met een dubbelblinde acute fase van 8 weken en een dubbelblinde onderhoudsfase van 18 weken. De veranderingen in de PANSS-totaalscores in week 8 en week 26 ten opzichte van de uitgangswaarde waren voor de INVEGA- en de aripiprazol-behandelgroepen getalsmatig vergelijkbaar. Bovendien was het

percentage patiënten dat  $\geq 20\%$  verbetering in de PANSS-totaalscore liet zien op week 26 getalsmatig vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen.

Studie bij adolescenten met schizofrenie: R076477-PSZ-3003: 26 weken durende studie met flexibele dosering en actieve controle. <i>Intent-to-treat</i> analyseset. Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF.		
	INVEGA 3-9 mg n=112	Aripiprazol 5-15 mg n=114
<b>Verandering in PANSS-score eindpunt acute fase, 8 weken</b>		
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gemiddelde verandering (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-waarde (vs aripiprazol)	0,935	
Vershil 'LS means' (SE)	0,1 (1,83)	
<b>Verandering in PANSS-score eindpunt na 26 weken</b>		
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gemiddelde verandering (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-waarde (vs aripiprazol)	0,877	
Vershil 'LS means' (SE)	-0,3 (2,20)	
<b>Responderanalyse eindpunt na 26 weken</b>		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Niet-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-waarde (vs aripiprazol)	0,444	
Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore $\geq 20\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde NB: Negatieve verandering in score betekent verbetering. LOCF = <i>last observation carried forward</i> .		

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van paliperidon na toediening van INVEGA is dosisafhankelijk binnen het aanbevolen dosisbereik (3 tot 12 mg).

### Absorptie

Na een enkele dosis vertoont INVEGA een geleidelijke toename van de afgiftesnelheid, waardoor de plasmaconcentraties van paliperidon progressief toenemen en ongeveer 24 uur na de inname wordt de piek-plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) bereikt. Bij de meeste personen worden bij eenmaaldaagse inname van INVEGA binnen 4-5 dagen steady-state-concentraties van paliperidon bereikt.

Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon. De afgiftekenmerken van INVEGA leiden tot minimale piek-dalfluctuaties in vergelijking met die bij gebruik van risperidon met onmiddellijke afgifte (fluctuatie-index 38% versus 125%).

De absolute biologische beschikbaarheid van paliperidon na orale inname van INVEGA is 28% (90%-betrouwbaarheidsinterval 23-33%).

Inname van paliperidon-tabletten met verlengde afgifte met een standaard maaltijd (veel vet/veel calorieën) verhoogt de  $C_{max}$  en de AUC van paliperidon met 50-60% vergeleken met inname op de nuchtere maag.

### Distributie

Paliperidon wordt snel gedistribueerd. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt 487 liter. De plasma-eiwitbinding van paliperidon is 74%. Het bindt primair aan  $\alpha_1$ -glycoproteïnezuur en albumine.

### Biotransformatie en eliminatie

Eén week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg  $^{14}C$ -paliperidon met onmiddellijke afgifte werd 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer

80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering, en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 6,5% van de dosis. Hoewel *in vitro* studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon.

Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van INVEGA geen detecteerbare verschillen aan in de klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro* studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen, die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon is ongeveer 23 uur.

*In vitro*-studies hebben aangetoond dat paliperidon een substraat is van P-gp en in hoge concentraties een zwakke remmer van P-gp. Hiervan zijn geen *in vivo* gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is niet bekend.

#### Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. In een onderzoek bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).

#### Nierinsufficiëntie

De eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende nierfunctie. De totale klaring van paliperidon was bij personen met een verminderde nierfunctie verlaagd: met 32% bij milde nierinsufficiëntie (CrCl = 50-80 ml/min), met 64% bij matige nierinsufficiëntie (CrCl = 30-50 ml/min), en met 71% bij ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min). De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon was respectievelijk 24, 40 en 51 uur bij personen met milde, matige en ernstige nierinsufficiëntie, terwijl deze bij personen met een normale nierfunctie (CrCl ≥ 80 ml/min) 23 uur bedraagt.

#### Ouderen

Gegevens uit farmacokinetisch onderzoek bij ouderen (≥ 65 jaar, n=26) wezen erop dat de klaring van paliperidon bij steady-state na inname van INVEGA 20% lager is dan bij volwassenen (18-45 jaar, n=28). Er werd echter geen leeftijdsafhankelijk effect waargenomen in de populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met schizofrenie na correctie voor de leeftijdgerelateerde afname in de creatinineklaring.

#### Adolescenten

De systemische blootstelling aan paliperidon was bij adolescente personen (15 jaar en ouder) vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij adolescenten met een gewicht < 51 kg werd een 23% hogere blootstelling geconstateerd dan bij adolescenten met een gewicht ≥ 51 kg. Leeftijd alleen had geen invloed op de blootstelling aan paliperidon.

#### Ras

Populatiefarmacokinetische analyse toonde geen verschil aan in de farmacokinetiek van paliperidon na inname van INVEGA met betrekking tot het ras.

#### Geslacht

De klaring van paliperidon na inname van INVEGA blijkt bij vrouwen ongeveer 19% lager te zijn dan bij mannen. Dit verschil is grotendeels toe te schrijven aan verschillen tussen mannen en vrouwen in het vetvrije lichaamsgewicht (de lean body mass, LBM) en in de creatinineklaring.

#### Rookgedrag

Op basis van *in vitro* studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Een

populatiefarmacokinetische analyse toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is echter niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond zoals sedatie en prolactinegemedieerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Paliperidon bleek niet teratogeen bij ratten en konijnen. In reproductiestudies bij de rat met risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werd een daling gezien in het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen. In een testbatterij was paliperidon niet genotoxisch. Bij carcogeniteitsstudies met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename gezien van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en adenomen van de borstklieren (bij beide soorten). Deze tumoren kunnen te maken hebben met een langdurig dopamine-D2-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van deze gegevens bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

In een toxiciteitsstudie van 7 weken bij juveniele ratten die orale doses paliperidon tot 2,5 mg/kg/dag kregen toegediend, overeenkomend met een blootstelling ongeveer gelijk aan de klinische blootstelling op basis van de AUC, werden geen effecten op de groei, de seksuele rijping en de 'reproductieve prestatie' waargenomen. Paliperidon remde de gedragsneurologische ontwikkeling bij mannetjes in doseringen tot 2,5 mg/kg/dag niet. Bij 2,5 mg/kg/dag werd bij vrouwtjes een effect waargenomen op het leervermogen en het geheugen. Dit effect werd niet waargenomen na het beëindigen van de behandeling. In een toxiciteitsstudie van 40 weken bij juveniele honden met orale doses risperidon (dat in hoge mate wordt omgezet in paliperidon) tot 5 mg/kg/dag, werden effecten op de seksuele rijping, de groei van de pijpbeenderen en de botmineraaldichtheid van het femur waargenomen vanaf 3 maal de klinische blootstelling op basis van de AUC.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### **3 mg**

##### *Kern*

Polyethyleenoxide 200K  
Natriumchloride  
Povidon (K29-32)  
Stearinezuur  
Butylhydroxytolueen (E321)  
IJzeroxide (geel) (E172)  
Polyethyleenoxide 7000K  
IJzeroxide (rood) (E172)  
Hydroxyethylcellulose  
Polyethyleenglycol 3 350  
Celluloseacetaat

##### *Coating*

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Triacetine  
Carnaubawas

##### *Drukinkt*

IJzeroxide (zwart) (E172)

Propyleenglycol  
Hypromellose

**6 mg**

*Kern*

Polyethyleenoxide 200K  
Natriumchloride  
Povidon (K29-32)  
Stearinezuur  
Butylhydroxytolueen (E321)  
Polyethyleenoxide 7000K  
IJzeroxide (rood) (E172)  
Hydroxyethylcellulose  
Polyethyleenglycol 3 350  
Celluloseacetaat

*Coating*

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Polyethyleenglycol 400  
IJzeroxide (geel) (E172)  
IJzeroxide (rood) (E172)  
Carnaubawas

*Drukinkt*

IJzeroxide (zwart) (E172)  
Propyleenglycol  
Hypromellose

**9 mg**

*Kern*

Polyethyleenoxide 200K  
Natriumchloride  
Povidon (K29-32)  
Stearinezuur  
Butylhydroxytolueen (E321)  
Polyethyleenoxide 7000K  
IJzeroxide (rood) (E172)  
IJzeroxide (zwart) (E172)  
Hydroxyethylcellulose  
Polyethyleenglycol 3 350  
Celluloseacetaat

*Coating*

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Polyethyleenglycol 400  
IJzeroxide (rood) (E172)  
Carnaubawas

*Drukinkt*

IJzeroxide (zwart) (E172)  
Propyleenglycol  
Hypromellose

## **12 mg**

### *Kern*

Polyethyleenoxide 200K  
Natriumchloride  
Povidon (K29-32)  
Stearinezuur  
Butylhydroxytolueen (E321)  
Polyethyleenoxide 7000K  
IJzeroxide (rood) (E172)  
IJzeroxide (geel) (E172)  
Hydroxyethylcellulose  
Polyethyleenglycol 3 350  
Celluloseacetaat

### *Coating*

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Polyethyleenglycol 400  
IJzeroxide (geel) (E172)  
Carnaubawas

### *Drukinkt*

IJzeroxide (zwart) (E172)  
Propyleenglycol  
Hypromellose

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Flessen: Bewaren beneden 30 °C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.  
Blisterverpakkingen: Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flessen:

Witte hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles met inductiesluiting en polypropyleen kindveilige dop.  
Elke fles bevat 2 zakjes met 1 g drooghoudende silicagel (siliciumdioxide) (zakjes van polyethyleen, goedgekeurd voor toepassing bij voedsel).

Verpakkingsgrootten: 30 en 350 tabletten met verlengde afgifte.

Blisterverpakkingen:

Polyvinylchloride (PVC)-laag bedekt met polychloor-trifluorethyleen (PCTFE)/aluminium doordruklaag.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte.

Of

Witte polyvinylchloride (PVC)-laag bedekt met polychloor-trifluorethyleen (PCTFE)/aluminium doordruklaag.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte.

Of

‘Oriented polyamide (OPA)’-aluminium-polyvinylchloride (PVC)/aluminium kindveilige doordrukblister.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### **3 mg**

EU/1/07/395/001-005

EU/1/07/395/021-025

EU/1/07/395/041-044

EU/1/07/395/057-058

EU/1/07/395/065-067

### **6 mg**

EU/1/07/395/006-010

EU/1/07/395/026-030

EU/1/07/395/045-048

EU/1/07/395/059-060

EU/1/07/395/068-070

### **9 mg**

EU/1/07/395/011-015

EU/1/07/395/031-035

EU/1/07/395/049-052

EU/1/07/395/061-062

EU/1/07/395/071-073

### **12 mg**

EU/1/07/395/016-020

EU/1/07/395/036-040

EU/1/07/395/053-056

EU/1/07/395/063-064

EU/1/07/395/074-076



**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2007

Datum van laatste verlenging: 14 mei 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS VOOR PVC-PCTFE/ALUMINIUM BLISTERVERPAKKING (voor witte en transparante blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INVEGA 3 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 6 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 9 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 12 mg tabletten met verlengde afgifte

paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 6 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 9 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 12 mg paliperidon

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

3 mg-tabletten

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten met verlengde afgifte  
28 tabletten met verlengde afgifte  
30 tabletten met verlengde afgifte  
49 tabletten met verlengde afgifte  
56 tabletten met verlengde afgifte  
98 tabletten met verlengde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Tablet in zijn geheel doorslikken; niet kauwen, breken of pletten.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

3 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/065 - TRANSPARANT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/001 - TRANSPARANT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/002 - TRANSPARANT  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/003 - TRANSPARANT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/004 - TRANSPARANT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/005 - TRANSPARANT

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/066 - WIT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/021 - WIT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/022 - WIT  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/023 - WIT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/024 - WIT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/025 - WIT

6 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/068 - TRANSPARANT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/006 - TRANSPARANT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/007 - TRANSPARANT  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/008 - TRANSPARANT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/009 - TRANSPARANT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/010 - TRANSPARANT

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/069 - WIT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/026 - WIT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/027 - WIT

49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/028 - WIT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/029 - WIT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/030 - WIT

9 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/071 - TRANSPARANT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/011 - TRANSPARANT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/012 - TRANSPARANT  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/013 - TRANSPARANT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/014 - TRANSPARANT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/015 - TRANSPARANT

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/072 - WIT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/031 - WIT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/032 - WIT  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/033 - WIT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/034 - WIT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/035 - WIT

12 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/074 - TRANSPARANT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/016 - TRANSPARANT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/017 - TRANSPARANT  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/018 - TRANSPARANT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/019 - TRANSPARANT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/020 - TRANSPARANT

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/075 - WIT  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/036 - WIT  
30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/037 - WIT  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/038 - WIT  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/039 - WIT  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/040 - WIT

### **13. PARTIJNUMMER**

Lot

### **14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

### **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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



**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**7 & 10 TABLETTEN PVC-PTFE/ALU BLISTERVERPAKKING (voor witte en transparante blisterverpakking)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INVEGA 3 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 6 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 9 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 12 mg tabletten met verlengde afgifte

paliperidon

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP MM/YYYY

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS VOOR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM  
BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INVEGA 3 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 6 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 9 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 12 mg tabletten met verlengde afgifte

paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 6 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 9 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 12 mg paliperidon

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

3 mg-tabletten

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten met verlengde afgifte  
28 tabletten met verlengde afgifte  
49 tabletten met verlengde afgifte  
56 tabletten met verlengde afgifte  
98 tabletten met verlengde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Tablet in zijn geheel doorslikken; niet kauwen, breken of pletten.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

3 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/067  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/041  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/042  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/043  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/044

6 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/070  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/045  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/046  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/047  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/048

9 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/073  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/049  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/050  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/051  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/052

12 mg

14 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/076  
28 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/053  
49 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/054  
56 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/055  
98 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/056

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**7 TABLETTEN OPA-ALU-PVC/ALU BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INVEGA 3 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 6 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 9 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 12 mg tabletten met verlengde afgifte

paliperidon

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP MM/YYYY

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Ma, di, wo, do, vrij, za, zo

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS VOOR FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INVEGA 3 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 6 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 9 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 12 mg tabletten met verlengde afgifte

paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 6 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 9 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 12 mg paliperidon

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

3 mg-tabletten

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten met verlengde afgifte  
350 tabletten met verlengde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Tablet in zijn geheel doorslikken; niet kauwen, breken of pletten.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

3 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/057

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/058

6 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/059

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/060

9 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/061

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/062

12 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/063

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/064

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**



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

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INVEGA 3 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 6 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 9 mg tabletten met verlengde afgifte  
INVEGA 12 mg tabletten met verlengde afgifte

paliperidon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 6 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 9 mg paliperidon  
Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 12 mg paliperidon

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

3 mg-tabletten

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten met verlengde afgifte  
350 tabletten met verlengde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Tablet in zijn geheel doorslikken; niet kauwen, breken of pletten.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

3 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/057

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/058

6 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/059

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/060

9 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/061

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/062

12 mg

30 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/063

350 tabletten met verlengde afgifte - EU/1/07/395/064

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**INVEGA 3 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**INVEGA 6 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**INVEGA 9 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**INVEGA 12 mg tabletten met verlengde afgifte**

paliperidon

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is INVEGA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is INVEGA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

INVEGA bevat de werkzame stof paliperidon, die behoort tot de klasse van de antipsychotica.

INVEGA wordt gebruikt voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en bij jongeren van 15 jaar en ouder.

Schizofrenie is een aandoening waarbij symptomen optreden zoals het horen, zien of voelen van dingen die er niet zijn, onterechte overtuigingen, ongewone achterdocht, zich terugtrekken, onsamenvangende spraak en vervlakking van gedrag en emoties. Mensen met deze aandoening kunnen zich ook depressief, angstig, schuldig of gespannen voelen.

INVEGA wordt ook gebruikt om schizoaffectieve stoornis bij volwassenen te behandelen.

Schizoaffectieve stoornis is een psychische aandoening waarbij iemand een combinatie van symptomen heeft van schizofrenie (zoals hierboven vermeld) en stemmingsstoornissen (uitgelaten voelen, bedroefd, geagiteerd, gebrek aan concentratie, slapeloosheid, spraakzaamheid, verlies aan belangstelling voor dagelijkse activiteiten, te veel of te weinig slapen, te veel of te weinig eten, en terugkerende gedachten aan zelfdoding).

INVEGA kan de symptomen van uw ziekte helpen verlichten en verhinderen dat uw symptomen terugkeren.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor risperidon of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

- Patiënten met schizoaffectieve stoornis die behandeld worden met dit geneesmiddel moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor een mogelijke omschakeling van manische naar depressieve symptomen.
- Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij ouderen met dementie. Oudere patiënten met dementie die met vergelijkbare geneesmiddelen worden behandeld, kunnen echter een verhoogd risico hebben op een beroerte of op overlijden.
- als u de ziekte van Parkinson of dementie heeft.
- als bij u ooit een aandoening is vastgesteld met symptomen als een verhoogde temperatuur en stijve spieren (ook bekend als het zogenaamde maligne neurolepticasyndroom).
- als u ooit last heeft gehad van ongewone bewegingen van de tong of het gezicht (tardieve dyskinesie).

Wees u ervan bewust dat deze twee aandoeningen veroorzaakt kunnen worden door dit soort geneesmiddelen.

- als u weet dat u in het verleden weinig witte bloedcellen heeft gehad (wat al of niet veroorzaakt kan zijn geweest door andere geneesmiddelen).
- als u suikerziekte heeft (diabetes mellitus) of een verhoogd risico daarop.
- als u een hartziekte heeft of een behandeling daarvoor krijgt, waardoor bij u de kans groter is op een lage bloeddruk.
- als u epilepsie heeft.
- als u problemen heeft met slikken, of maag- of darmproblemen heeft waardoor uw voedsel niet gemakkelijk doorgeslikt kan worden of door de darmen gaat.
- als u een ziekte heeft waarbij diarree voorkomt.
- als u nierproblemen heeft.
- als u leverproblemen heeft.
- als u een aanhoudende en/of pijnlijke erectie heeft.
- als u problemen heeft om de normale lichaamstemperatuur onder controle te houden of last heeft van te hoge lichaamstemperatuur.
- als u een abnormaal hoog gehalte van het hormoon prolactine in uw bloed heeft of als u een tumor heeft die mogelijk afhankelijk is van prolactine.
- als u of iemand anders in uw familie wel eens trombose (bloedpropjes) heeft gehad, omdat het gebruik van antipsychotica in verband wordt gebracht met het ontstaan van trombose.

Als u een van deze aandoeningen heeft, overleg dan met uw arts. Het kan zijn dat deze uw dosis wil aanpassen of u enige tijd wil opvolgen.

Aangezien bij patiënten die INVEGA gebruikten in zeer zeldzame gevallen gevaarlijk lage aantallen zijn gezien van een bepaald type witte bloedcellen, die nodig zijn om infecties in uw bloed te bestrijden, kan het zijn dat uw arts bij u het aantal witte bloedcellen zal controleren.

INVEGA kan ervoor zorgen dat uw lichaamsgewicht toeneemt. Aanzienlijke gewichtstoename kan schade toebrengen aan uw gezondheid. Uw arts dient u regelmatig te wegen.

Aangezien bij patiënten die INVEGA gebruikten diabetes mellitus of verergering van reeds bestaande diabetes mellitus is gezien, moet uw arts u controleren op tekenen van te veel suiker in uw bloed. Bij patiënten met reeds bestaande diabetes mellitus moet de bloedsuikerspiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Tijdens een operatie aan het oog vanwege vertroebeling van de lens (staar of cataract), kan het zijn dat de pupil (het zwart gekleurde cirkeltje in het midden van uw oog) niet groot genoeg wordt. Ook kan de iris (het gekleurde deel van het oog) tijdens de operatie slap worden en dat kan tot schade aan het oog leiden. Als er bij u een oogoperatie gepland wordt, zorg dan dat u aan uw oogarts vertelt dat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

INVEGA mag niet voor de behandeling van schizofrenie worden gebruikt bij kinderen en jongeren jonger dan 15 jaar.

INVEGA mag niet voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis worden gebruikt bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar.

Dit is omdat niet bekend is of INVEGA bij deze leeftijdsgroepen veilig of werkzaam is.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast INVEGA nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Wanneer dit geneesmiddel samen wordt gebruikt met bepaalde geneesmiddelen voor het hart die het hartritme onder controle houden, of met andere soorten geneesmiddelen zoals antihistaminica, antimalariamiddelen of andere antipsychotica, kunnen er afwijkingen in de elektrische functie van het hart voorkomen.

Aangezien dit geneesmiddel voornamelijk in de hersenen werkzaam is, kan het beïnvloed worden door geneesmiddelen die in de hersenen werken als gevolg van het bijkomend effect (dit geldt ook voor alcohol).

Aangezien dit geneesmiddel de bloeddruk kan verlagen, moet men voorzichtig zijn als dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen.

Dit geneesmiddel kan het effect van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson en tegen 'rusteloze benen' verminderen (bijv. het middel levodopa).

De effecten van dit geneesmiddel kunnen beïnvloed worden als u geneesmiddelen gebruikt die de snelheid van het darmtransport veranderen (bijv. metoclopramide).

Een dosisvermindering moet overwogen worden wanneer dit geneesmiddel samen met valproaat wordt toegediend.

Het gebruik van oraal risperidon samen met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen omdat de combinatie van de twee geneesmiddelen kan leiden tot meer bijwerkingen.

INVEGA dient voorzichtig te worden gebruikt met geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel versterken (psychostimulantia, zoals methylfenidaat).

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Vermijd alcohol als u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent, tenzij u dit met uw arts heeft afgesproken. De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die paliperidon in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Tijdens behandeling met dit geneesmiddel kunnen duizeligheid en problemen met het zien optreden (zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen). Houd hier rekening mee in situaties waarin volledige waakzaamheid nodig is, bijvoorbeeld bij het autorijden of het bedienen van machines.

### **De 3 mg-tablet van INVEGA bevat lactose**

De 3 mg-tablet van dit geneesmiddel bevat lactose, een soort suiker. Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **INVEGA bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld.

### **Gebruik bij volwassenen**

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 6 mg eenmaal per dag, 's morgens in te nemen. Uw arts kan de dosis verhogen of verlagen tot een dosis tussen 3 mg en 12 mg eenmaal per dag voor schizofrenie of tussen 6 mg en 12 mg eenmaal per dag voor schizoaffectieve stoornis. Dit hangt af van hoe goed het middel bij u werkt.

### **Gebruik bij jongeren tot 18 jaar**

De aanbevolen begindosis voor de behandeling van schizofrenie bij jongeren van 15 jaar en ouder is 3 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen.

Voor jongeren met een gewicht van 51 kg of meer kan de dosis worden verhoogd tot het gebied van 6 tot 12 mg eenmaal daags.

Voor jongeren met een gewicht van minder dan 51 kg kan de dosis worden verhoogd tot 6 mg eenmaal daags.

Uw arts zal beslissen hoeveel u krijgt. De hoeveelheid die u moet innemen hangt af van hoe goed het middel bij u werkt.

### **Hoe en wanneer moet u INVEGA innemen?**

Neem dit geneesmiddel in door de mond en slik de tablet in zijn geheel door met water of een andere vloeistof. U mag de tabletten niet kauwen, doorbreken of pletten.

Neem dit geneesmiddel iedere ochtend in met of zonder ontbijt, maar doe het elke dag op dezelfde manier. Neem dit geneesmiddel niet de ene dag in bij het ontbijt en de andere dag zonder ontbijt.

De werkzame stof, paliperidon, lost op nadat u de tablet heeft doorgeslikt; het omhulsel van de tablet verlaat het lichaam met de ontlasting.

### **Patiënten met nierproblemen**

Uw arts kan uw dosis van dit geneesmiddel aanpassen op basis van uw nierfunctie.

### **Ouderen**

Uw arts kan uw dosis van dit geneesmiddel verlagen als uw nieren minder goed werken.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts. De volgende symptomen kunnen optreden: slaperigheid, vermoeidheid, ongewone bewegingen, problemen met staan en lopen, duizeligheid door een lage bloeddruk en abnormale hartslag.



### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u merkt dat u bent vergeten uw tablet in te nemen, neem uw volgende tablet dan de volgende dag. Als u de tabletten twee of meer keer bent vergeten, neem dan contact op met uw arts.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met dit middel, want u zult geen effect meer van het geneesmiddel ondervinden. Stop nooit met dit geneesmiddel, tenzij uw arts u dit heeft aangeraden, aangezien de symptomen kunnen terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Vertel het uw arts onmiddellijk als u het volgende opmerkt:**

- vorming van bloedstolsels (bloedklonters) in de aderen, vooral in de benen (symptomen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been), die via de bloedvaten in de longen terecht kunnen komen, wat pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze symptomen opmerkt.
- u heeft dementie en merkt dat uw geestelijke toestand plotseling verandert of dat u plotseling last krijgt van zwakte of een verdoofd gevoel van uw gezicht, armen of benen, in het bijzonder aan één kant, of als u onduidelijk gaat praten, zelfs al is het heel kort. Dit kunnen tekenen van een beroerte zijn.
- u krijgt last van koorts, stijve spieren, zweten of een verminderd bewustzijn (een stoornis die ‘maligne neurolepticayndroom’ wordt genoemd). Het kan zijn dat u onmiddellijk moet worden behandeld door een arts.
- u bent een man en heeft een langdurige of pijnlijke erectie. Dit heet priapisme. Het kan zijn dat u onmiddellijk moet worden behandeld door een arts.
- u krijgt last van onwillekeurige ritmische bewegingen van de tong, de mond of het gezicht. Het kan zijn dat u moet stoppen met paliperidon.
- u krijgt last van een ernstige allergische reactie, die u herkent aan koorts, zwelling van de mond, het gezicht, de lip(pen) of de tong, benauwdheid, jeuk, huiduitslag en soms daling van de bloeddruk (die tot een anafylactische reactie kan leiden).

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen**

- moeilijk in slaap vallen of doorslapen
- parkinsonisme. Deze aandoening kan omvatten: langzame of verslechterde beweging, gevoel van stijve of gespannen spieren (waardoor uw bewegingen schokkerig worden) en soms zelfs een gevoel dat een beweging even ‘bevriest’ en dan opnieuw begint. Andere tekenen van parkinsonisme zijn: langzaam, schuifelend lopen, trillen als u verder niet beweegt, versterkte speekselvloed en/of kwijlen en verlies van gelaatsuitdrukking.
- rusteloosheid
- gevoel van slaperigheid of verminderde waakzaamheid
- hoofdpijn.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen**

- infectie van de borst (bronchitis), symptomen van gewone verkoudheid, infectie van de neus- en bijholtes, urineweginfectie, griepig gevoel
- gewichtstoename, verhoogde eetlust, gewichtsverlies, verminderde eetlust
- opgetogen stemming (manie), prikkelbaarheid, depressie, angst

- dystonie: dit is een toestand waarbij de spieren langzaam of aanhoudend onwillekeurig samentrekken. Hoewel het in elk lichaamsdeel kan optreden (en kan leiden tot een abnormale houding), treft dystonie vaak de spieren van het gezicht, met abnormale bewegingen van de ogen, de mond, de tong of de kaak
- duizeligheid
- dyskinesie: dit is een toestand met onwillekeurige spierbewegingen en deze kan herhaalde, spastische, kronkelende of trekkende bewegingen inhouden
- trillen (schudden)
- wazig zien
- een onderbreking in de geleiding tussen de bovenste en de onderste delen van het hart, abnormale elektrische geleiding van het hart, verlenging van het QT-interval van uw hart, langzame hartslag, snelle hartslag
- lage bloeddruk bij het rechtop staan (daardoor kunnen sommige mensen die INVEGA gebruiken zich licht in het hoofd of duizelig voelen, of kunnen ze flauwvallen als ze plotseling rechtop gaan staan of zitten), hoge bloeddruk
- pijnlijke keel, hoesten, verstopte neus
- buikpijn, ongemak in de buik, braken, misselijkheid, verstopping, diarree, stoornis in de spijsvertering, droge mond, tandpijn
- verhoogde levertransaminasen in uw bloed
- jeuk, huiduitslag
- botpijn of spierpijn, rugpijn, gewrichtspijn
- uitblijven van de menstruaties
- koorts, zwakte, vermoeidheid.

**Soms voorkomende bijwerkingen: kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen**

- longontsteking, infectie van de luchtwegen, blaasinfectie, oorinfectie, ontstoken amandelen
- verlaagd aantal witte bloedcellen, afname van bloedplaatjes (bloedcellen die bloedingen helpen te stoppen), bloedarmoede, verlaagd aantal rode bloedcellen
- INVEGA kan de hoeveelheid van een hormoon met de naam prolactine, zoals aangetoond met een bloedonderzoek, verhogen (dit kan al of niet symptomen veroorzaken). Als er symptomen van een hoog prolactinegehalte optreden, kan dit bij mannen gaan om: zwelling van de borsten, moeilijk een erectie kunnen krijgen of houden of andere seksuele stoornissen. Bij vrouwen kan het gaan om: vervelend gevoel in de borsten, lekken van melk uit de borsten, overgeslagen menstruaties of andere problemen met de cyclus.
- diabetes of het verergeren van diabetes, hoge hoeveelheid suiker in het bloed, een toegenomen tailleomtrek, verlies van eetlust wat leidt tot ondervoeding en laag lichaamsgewicht, hoge hoeveelheid triglyceriden (een soort vet) in het bloed
- slaapstoornis, verwardheid, verminderde seksuele drift, geen orgasme kunnen krijgen, zenuwachtigheid, nachtmerries
- tardieve dyskinesie (trekkerige of schokkerige, niet te beheersen bewegingen in uw gezicht, tong of andere lichaamsdelen). Vertel het uw arts onmiddellijk als u onwillekeurige ritmische bewegingen van uw tong, mond en gezicht ondervindt. Het kan dan nodig zijn te stoppen met INVEGA.
- stuipen (epileptische aanvallen), flauwvallen, een rusteloze drang om lichaamsdelen te bewegen, duizeligheid bij het rechtop staan, aandachtsstoornis, spraakproblemen, smaakverlies of abnormale smaak, verminderd gevoel van de huid voor pijn en aanraking, een tintelend, prikkelend of verdoofd gevoel van de huid
- overgevoeligheid van de ogen voor licht, ooginfectie of bindvliesontsteking, droog oog
- draaierig gevoel (vertigo), oorsuizen, oorpijn
- onregelmatige hartslag, abnormale elektrische registratie van het hart (elektrocardiogram of ECG), een fladderend of bonzend gevoel in uw borst (hartkloppingen)
- lage bloeddruk
- kortademigheid, piepen, neusbloedingen
- gezwollen tong, maag- of darminfectie, moeite met slikken, overmatige darmgassen of winderigheid

- verhoogd GGT (een leverenzym met de naam gamma-glutamyltransferase) in uw bloed, verhoogde leverenzymen in uw bloed
- galbulten (of netelroos), haarverlies, eczeem, puistjes
- een verhoging van CPK (creatine-fosfokinase) in uw bloed, een enzym dat soms wordt vrijgegeven bij afbraak van de spieren; spierkrampen, stijve gewrichten, gezwollen gewrichten, spierzwakte, nekpijn
- incontinentie (niet kunnen ophouden) van urine, vaak moeten plassen, niet kunnen plassen, pijn bij het plassen
- erectiestoornis, stoornis met de zaadlozing
- overgeslagen menstruaties of andere problemen met uw cyclus (vrouwen), lekken van melk uit de borsten, seksuele stoornis, pijn in de borsten, vervelend gevoel in de borsten
- zwelling van het gezicht, de mond, ogen of lippen, zwelling van het lichaam, de armen of benen
- koude rillingen, verhoogde lichaamstemperatuur
- een verandering in uw manier van lopen
- dorst hebben
- pijn op de borst, vervelend gevoel op de borst, zich niet lekker voelen
- vallen.

### **Zelden voorkomende bijwerkingen: kunnen maximaal 1 op de 1000 personen treffen**

- ooginfectie, schimmelinfectie van de nagels, huidinfectie, ontsteking van de huid door mijten
- gevaarlijke vermindering van het type witte bloedcellen die helpen u te beschermen tegen infectie in uw bloed
- vermindering van het type witte bloedcellen die helpen u te beschermen tegen infectie, vermeerdering van eosinofielen (een bepaald soort witte bloedcel) in uw bloed
- ernstige allergische reactie die wordt gekenmerkt door koorts, gezwollen mond, gezicht, lip of tong, kortademigheid, jeuk, huiduitslag en soms een snelle daling van de bloeddruk; allergische reactie
- suiker in de urine
- ontoereikende uitscheiding van een hormoon dat de hoeveelheid urine reguleert
- levensbedreigende complicaties (gevolgen) van niet onder controle gebrachte diabetes
- gevaarlijk overmatig water drinken, lage hoeveelheid suiker in het bloed, overmatig water drinken, verhoogd cholesterol in uw bloed
- slaapwandelen
- niet bewegen of reageren terwijl u wakker bent (katatonie)
- gebrek aan emotie
- maligne neurolepticasyndroom (verwardheid, verminderd of verlies van bewustzijn, hoge koorts en ernstige spierstijfheid)
- bewustzijnsverlies, evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie
- problemen met de bloedvaten in de hersenen, coma door niet onder controle gebrachte diabetes, niet reageren op prikkels, laag bewustzijnsniveau, schudden van het hoofd
- glaucoom (verhoogde druk in de oogbol), verhoogde traanvorming, rode ogen, problemen met het bewegen van uw ogen, oogrollen
- boezemfibrillatie (een abnormaal hartritme), snelle hartslag bij het rechtop staan
- bloedklonters (propjes) in de aderen, vooral in de benen (symptomen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been), die via de bloedvaten in de longen terecht kunnen komen, wat pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze symptomen opmerkt
- minder zuurstof in delen van uw lichaam (door verminderde bloedstroom), overmatig blozen
- moeilijk ademen tijdens de slaap (slaapapneu), snel en oppervlakkig ademen
- longontsteking veroorzaakt door het inademen van voedsel, verstopping van de luchtwegen, stemstoornis
- een verstopping in de darmen, ontlasting niet kunnen ophouden, zeer harde ontlasting, te weinig beweging van de darmspieren wat verstoppingen veroorzaakt
- geel worden van de huid en de ogen (geelzucht)
- ontsteking van de alvleesklier

- ernstige allergische reactie met zwelling waarbij ook de keel betrokken kan zijn wat kan leiden tot moeite met ademen
- verdikking van de huid, droge huid, rode huid, verkleurde huid, schilferachtige jeukende (hoofd)huid, hoofdroos
- afbraak van spiervezels en pijn in de spieren (rabdomyolyse), abnormale houding
- priapisme (een langdurige erectie van de penis waarvoor een operatie nodig kan zijn)
- borstontwikkeling bij mannen, vergroting van de borstklieren, afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding
- uitstel van de menstruaties, vergrote borsten
- zeer lage lichaamstemperatuur, een afname in lichaamstemperatuur
- symptomen door het stoppen met het geneesmiddel.

**Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald**

- stuwning van bloed in de long
- toename van insuline in uw bloed (een hormoon dat de hoeveelheid suiker in uw bloed reguleert).

De volgende bijwerkingen werden gezien bij het gebruik van een ander geneesmiddel, dat risperidon wordt genoemd en dat heel vergelijkbaar is met paliperidon. De volgende bijwerkingen kunnen dus ook verwacht worden bij INVEGA: slaapgerelateerde eetstoornis, andere vormen van bloedvatproblemen in de hersenen en knerpende longgeluiden. Daarnaast kan een ernstige of levensbedreigende huiduitslag met blaren en afschilferende huid voorkomen; de uitslag kan beginnen in en rond de mond, neus, ogen en geslachtsorganen; daarna kan de uitslag verspreiden naar andere plaatsen op het lichaam (Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse).

Oogproblemen tijdens een staaroperatie (cataractoperatie) kunnen eveneens voorkomen. Als u dit geneesmiddel gebruikt of heeft gebruikt kan tijdens een staaroperatie het zogenaamde intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS) optreden. Als u een staaroperatie moet ondergaan, zorg dan dat u het aan uw oogarts vertelt als u dit geneesmiddel gebruikt of heeft gebruikt.

**Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

Jongeren tot 18 jaar hadden in het algemeen bijwerkingen die vergelijkbaar waren met die bij volwassenen. Alleen de volgende bijwerkingen werden vaker gezien:

- gevoel van slaperigheid of verminderde waakzaamheid
- parkinsonisme: deze aandoening kan inhouden: langzaam of moeilijk bewegen, een gevoel van stijve spieren (wat je bewegingen schokkerig maakt) en soms zelfs een gevoel alsof je beweging ‘bevroest’ en dan weer begint. Andere verschijnselen van parkinsonisme zijn: een schuifelende tred, beven in rust, versterkte speekselvloed en/of kwijlen en minder uitdrukking in het gezicht.
- gewichtstoename
- verschijnselen van verkoudheid
- rusteloosheid
- trillen (schudden)
- maagpijn
- lekken van melk uit de borsten bij meisjes
- zwelling van de borsten bij jongens
- puistjes
- spraakproblemen
- maag- of darminfectie
- neusbloedingen
- oorinfectie
- hoge hoeveelheid triglyceriden (een soort vet) in het bloed
- draaierig gevoel (vertigo).

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakkingen/flessen en buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Flessen: Bewaren beneden 30°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.  
Blisterverpakkingen: Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is paliperidon.

Iedere INVEGA 3 mg tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg paliperidon.

Iedere INVEGA 6 mg tablet met verlengde afgifte bevat 6 mg paliperidon.

Iedere INVEGA 9 mg tablet met verlengde afgifte bevat 9 mg paliperidon.

Iedere INVEGA 12 mg tablet met verlengde afgifte bevat 12 mg paliperidon.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Gecoate tabletkern:

Polyethyleenoxide 200K

Natriumchloride

Povidon (K29-32)

Stearinezuur

Butylhydroxytolueen (E321)

IJzeroxide (geel) (E172) (alleen in tabletten met 3 en 12 mg)

Polyethyleenoxide 7000K

IJzeroxide (rood) (E172)

Hydroxyethylcellulose

Polyethyleenglycol 3350

Celluloseacetaat

IJzeroxide (zwart) (E172) (alleen in tabletten met 9 mg)

Gekleurde coating:

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Polyethyleenglycol 400 (alleen in tabletten met 6, 9 en 12 mg)

IJzeroxide (geel) (E172) (alleen in tabletten met 6 en 12 mg)

IJzeroxide (rood) (E172) (alleen in tabletten met 6 en 9 mg)

Lactosemonohydraat (alleen in tabletten met 3 mg)

Triacetine (alleen in tabletten met 3 mg)

Carnaubawas

Drukinkt:

IJzeroxide (zwart) (E172)

Propyleenglycol

Hypromellose

### **Hoe ziet INVEGA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

INVEGA tabletten met verlengde afgifte zijn capsulevormig. De 3 mg tabletten zijn wit, en hebben de opdruk "PAL 3", de 6 mg tabletten zijn beige en hebben de opdruk "PAL 6", de 9 mg tabletten zijn roze en hebben de opdruk "PAL 9", en de 12 mg tabletten zijn donkergeel en hebben de opdruk "PAL 12". Alle tabletten zijn verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Flessen: de tabletten zijn beschikbaar in een plastic fles met kindveilige plastic dop. Iedere fles bevat 30 of 350 tabletten. Iedere fles bevat twee zakjes met silicagel om vocht op te nemen en de tabletten droog te houden.
- Blisterverpakkingen: de tabletten zijn beschikbaar in blisterverpakkingen, verpakt in kartonnen dozen met 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten.

Het kan zijn dat niet al deze verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

### **Fabrikant**

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

04100 Borgo San Michele

Latina

Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV

Tél/ Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

#### **Malta**

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel.: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
C/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 6789 3561

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).