

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

INVEGA 3 mg forðatöflur.  
INVEGA 6 mg forðatöflur.  
INVEGA 9 mg forðatöflur.  
INVEGA 12 mg forðatöflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 3 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 6 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 9 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 12 mg af paliperidoni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 3 mg tafla inniheldur 13,2 mg af mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Þriggja laga, hvítar, hylkisлага töflur, sem eru 11 mm langar og 5 mm í þvermál og með áletruninni „PAL 3“.

Þriggja laga, ljósbrúnar, hylkisлага töflur, sem eru 11 mm langar og 5 mm í þvermál og með áletruninni „PAL 6“.

Þriggja laga, bleikar, hylkisлага töflur, sem eru 11 mm langar og 5 mm í þvermál og með áletruninni „PAL 9“.

Þriggja laga, gular, hylkisлага töflur, sem eru 11 mm langar og 5 mm í þvermál og með áletruninni „PAL 12“.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

INVEGA er ætlað til meðferðar við geðklofa hjá fullorðnum og hjá unglíngum 15 ára og eldri.  
INVEGA er ætlað til meðferðar við geðhvarfaklofa hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### *Geðklofi (fullorðnir)*

Ráðlagður skammtur af INVEGA til meðferðar við geðklofa hjá fullorðnum er 6 mg einu sinni á sólarhring, að morgni. Engrar skammtaaðlögunar er þörf í upphafi. Vera má að sumir sjúklingar hafi gagn af minni eða stærri skömmtum innan ráðlagða skammtabilsins 3 mg til 12 mg einu sinni á sólarhring. Ef skammtaaðlögunar er þörf skal hún einungis fara fram að loknu klínísku endurmati. Ef þörf er á skammtaukningu er mælt með aukningu um 3 mg/sólarhring og almennt skulu líða meira en 5 dagar á milli þess að skammtur er aukinn.

### *Geðhvarfaklofi (fullorðnir)*

Ráðlagður skammtur af INVEGA til meðferðar við geðhvarfaklofa hjá fullorðnum er 6 mg einu sinni á sólarhring, að morgni. Engrar skammtaaðlögunar er þörf í upphafi. Vera má að sumir sjúklingar hafi gagn af stærri skömmtum innan ráðlagða skammtabilsins 6 mg til 12 mg einu sinni á sólarhring. Ef skammtaaðlögunar er þörf skal hún einungis fara fram að loknu klínísku endurmati. Ef þörf er á skammtaaukningu er mælt með aukningu um 3 mg/sólarhring og almennt skulu líða meira en 4 dagar á milli þess að skammtur er aukinn.

### *Þegar skipt er yfir í annað geðrofslyf*

Upplýsingum um það hvernig standa skal að því að skipta úr INVEGA yfir í annað geðrofslyf hefur ekki verið safnað með kerfisbundnum hætti. Vegna mismunandi lyfhrifa og lyfjahvarfa geðrofslyfja þarf læknir að hafa umsjón með því þegar talið er nauðsynlegt út frá læknisfræðilegum sjónarmiðum að skipta yfir í annað geðrofslyf.

### *Aldraðir*

Ráðlagðir skammtar handa öldruðum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ( $\geq 80$  ml/mín.) eru hinir sömu og fyrir fullorðna með eðlilega nýrnastarfsemi. Þar sem aldraðir sjúklingar geta verið með skerta nýrnastarfsemi má vera að skammtaaðlögunar sé þörf, í samræmi við nýrnastarfsemi þeirra (sjá „Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi“ hér að neðan). Nota skal INVEGA með varúð handa öldruðum sjúklingum með vitglöp og áhættuþætti heilablóðfalls (sjá kafla 4.4). Öryggi og verkun INVEGA hjá sjúklingum  $> 65$  ára með geðhvarfaklofa hefur ekki verið rannsökuð.

### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Engrar skammtaaðlögunar er þörf hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Notkun INVEGA hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá þeim sjúklingum.

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 50$  til  $< 80$  ml/mín.) er 3 mg einu sinni á sólarhring. Auka má skammtinn í 6 mg einu sinni á sólarhring í samræmi við klínísku svörun og þol.

Ráðlagður upphafsskammtur INVEGA handa sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 10$  til  $< 50$  ml/mín.) er 3 mg annan hvern sólarhring, sem auka má í 3 mg einu sinni á sólarhring að loknu klínísku endurmati. Notkun INVEGA hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 10 ml/mín. og því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá þeim sjúklingum.

### *Börn*

*Geðklofi:* Ráðlagður upphafsskammtur af INVEGA til meðferðar við geðklofa hjá unglingum 15 ára og eldri er 3 mg einu sinni á sólarhring, að morgni.

Unglingar sem vega  $< 51$  kg: Ráðlagður hámarksdagskammtur af INVEGA er 6 mg.

Unglingar sem vega  $\geq 51$  kg: Ráðlagður hámarksdagskammtur af INVEGA er 12 mg.

Ef þörf er á skammtaaðlögun ætti hún aðeins að eiga sér stað eftir klínískt endurmat, byggt á þörf hvers einstaks sjúklings. Þegar þörf er á stækkun skammts ætti aukningin vanalega að vera stighækkandi um 3 mg/sólarhring með 5 daga millibili eða lengra. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun INVEGA til meðferðar hjá unglingum á aldrinum 12 til 14 ára. Upplýsingum sem liggja fyrir er lýst í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er unnt að gefa ráðleggingar um skammta. Notkun INVEGA á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára.

*Geðhvarfaklofi:* Hvorki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun né verið gerðar rannsóknir á INVEGA til meðferðar á geðhvarfaklofa hjá sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára. Notkun INVEGA á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára.

### *Aðrir sérstakir hópar*

Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun INVEGA á grundvelli kyns, kynþáttar eða þess hvort sjúklingurinn reykir.

### Lyfjagjöf

INVEGA er til inntöku. Gleypa verður INVEGA í heilu lagi með vökva og hvorki má tryggja töflurnar, skipta þeim né mylja. Virka innihaldsefnið er inni í skel sem frásogast ekki og er þannig hönnuð að hún losar virka inni-haldsefnið með jöfnum hraða. Töfluskelin og óuppleysanlegir hlutar töflukjarnans skiljast út úr líkamanum. Sjúklingar þurfa ekki að hafa áhyggjur af því þótt þeir taki stöku sinnum eftir einhverju sem líkist töflu í hægðum.

INVEGA skal ávallt tekið inn á sama hátt í tengslum við fæðuneyslu (sjá kafla 5.2). Gefa skal sjúklingnum fyrir máli um að taka INVEGA ávallt á fastandi maga eða ávallt með morgunmat, en ekki ýmist á fastandi maga eða með mat.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu, risperidoni, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Sjúklingar með geðhvarfaklofa, sem meðhöndlaðir eru með paliperidoni, eiga að vera undir eftirliti vegna hugsanlegra breytinga frá oflæti til þunglyndis.

### QT-bil

Gæta skal varúðar þegar INVEGA er ávísað handa sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu QT-bils og ef lyfinu er ávísað til samhliða notkunar með öðrum lyfjum sem talið er að geti lengt QT-bil.

### Illkynja sefunarheilkenni

Greint hefur verið frá illkynja sefunarheilkenni, sem einkennist af ofurhita, vöðvastirðleika, ójafnvægi í sjálfráða taugakerfinu, áhrifum á meðvitund og hækkaðri sermispéttni kreatínfosfókínasa, í tengslum við paliperidon. Önnur klínísk einkenni geta verið vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrna-bilun. Fáir sjúklingur einkenni, sem benda til illkynja sefunarheilkennis, skal hætta allri meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. INVEGA.

### Síðkomnar ranghreyfingar/utanstrýtueinkenni

Lyf með dópamínviðtakablokkandi eiginleika hafa verið tengd síðkomnum ranghreyfingum sem einkennast af taktföstum, ósjálfráðum hreyfingum, einkum tungu og/eða í andliti. Komi fram einkenni síðkominna ranghreyfinga skal íhuga að hætta allri meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. INVEGA.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá bæði geðörvunarlyf (t.d. metýlfenidat) og paliperidon samhliða, vegna þess að utanstrýtueinkenni gætu komið fram þegar skömmtum annars eða beggja lyfja er breytt. Þegar notkun geðörvunarlyfs er hætt er mælt með að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.5).

### Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap

Greint hefur verið frá tilvikum hvítfrumnafæðar, daufkyrningafæðar og kyrningahraps við notkun geðrofslyfja, þ.m.t. INVEGA. Greint hefur verið frá örfáum tilvikum kyrningahraps (< 1/10 000 sjúklingar) við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins. Á fyrstu mánuðum meðferðar skal fylgjast með sjúklingum með sögu um klínískt mikilvæga hvítfrumnafæð eða hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð af völdum lyfja og íhuga skal stöðvun meðferðar með INVEGA við fyrstu vísbendingu um klínískt marktæka fækkun hvítfrumna, ef aðrir orsakapættir eru ekki til staðar. Fylgjast skal náið með sjúklingum með klínískt mikilvæga daufkyrningafæð, með tilliti til hita eða annarra einkenna eða vísbendinga um sýkingu og hefja skjótt meðferð ef slík einkenni eða

vísbendingar koma fram. Stöðva skal notkun INVEGA og fylgjast með hvítfrumnafjölda hjá sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga  $< 1 \times 10^9/l$ ), þangað til hvítfrumnafjöldi er orðinn eðlilegur á ný.

#### Blóðsykurshækkun og sykursýki

Við meðferð með paliperidoni hefur verið greint frá tilvikum blóðsykurshækkunar, sykursýki og versnunar sykursýki, sem þegar var til staðar. Í sumum tilvikum hefur verið greint frá þyngdaraukningu áður, sem getur verið áhættuþáttur. Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá tengslum við ketónblóðsýringu og í mjög sjaldgæfum tilvikum sykursýkisdá. Mælt er með viðeigandi klínískri eftirfylgni í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við geðrofi. Fylgjast skal með sjúklingum á meðferð með óhefðbundnum geðrofslyfjum, þ.m.t. INVEGA, með tilliti til blóðsykurshækkunar (t.d. ofþorsta, óeðlilega mikilla þvagláta, mikillar matarlystar og máttleysis). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með sykursýki með tilliti til versnunar á stjórnun glúkósa.

#### Þyngdaraukning

Greint hefur verið frá verulegri þyngdaraukningu við notkun INVEGA. Fylgjast skal reglulega með þyngd.

#### Prólaktínhækkun í blóði

Vefræktunarrannsóknir gefa til kynna, að frumuvöxtur í brjóstaexlum manna kunni að örvast af prolaktíni. Þótt ekki hafi verið sýnt fram á tengingu við geðrofslyfjameðferð í klínískum og faraldsfræðilegum rannsóknum er ráðlagt að gæta varúðar hjá sjúklingum með sjúkrasögu sem kemur þessu við. Gæta skal varúðar við notkun paliperidons hjá sjúklingum með æxli sem hugsanlega eru prolaktínháð.

#### Stöðubundinn lágþrýstingur

Hjá sumum sjúklingum getur paliperidon valdið stöðubundnum lágþrýstingi vegna alfa-blokkandi verkunar. Á grundvelli sameinaðra upplýsinga úr þeim þremur 6 vikna samanburðarrannsóknum, sem gerðar hafa verið með lyfleysu og stöðluðum skömmtum INVEGA (3, 6, 9 og 12 mg), var greint frá stöðubundnum lágþrýstingi hjá 2,5% þeirra sem fengu meðferð með INVEGA samanborið við 0,8% þeirra sem fengu lyfleysu. Nota skal INVEGA með varúð handa sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun, hjartadrep eða blóðþurrð í hjartavöðva, leiðslutruflanir), heila-æðasjúkdóm eða eitthvert það ástand sem eykur hættu á lágþrýstingi (t.d. vessaþurrð og blóðmagnsskortur).

#### Flog

Nota skal INVEGA með varúð hjá sjúklingum með sögu um flog eða annað ástand sem getur hugsanlega lækkað krampaþröskuld.

#### Hætta á teppu í meltingarvegi

Vegna þess að INVEGA taflan leysist ekki upp og lögun hennar breytist ekki svo neinu nemi í meltingarveginum á almennt hvorki að nota INVEGA handa sjúklingum sem fyrir eru með alvarlega þrengingu í meltingarvegi (af völdum sjúkdóms eða utanaðkomandi þátta) né sjúklingum með kyngingartregðu eða þeim sem eiga umtalsvert erfitt með að kyngja töflum. Í tengslum við inntöku forðalyfja í lyfjaformum, sem ekki leysast upp, hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum um teppueinkenni hjá sjúklingum með þekktar þrengingar. Vegna þess hvernig þetta forðalyf er hannað á einungis að nota INVEGA handa sjúklingum sem geta gleypst töfluna í heilu lagi.

#### Styttri ferðartími í meltingarvegi

Ástand, sem leiðir til skemmri ferðartíma í meltingarvegi, t.d. sjúkdómar með langvarandi alvarlegum niðurgangi, getur dregið úr frásogi paliperidons.

#### Skert nýrnastarfsemi

Plasmaþéttni paliperidons er meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því má vera að skammtaaðlögunar sé þörf hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki liggja fyrir neinar

upplýsingar um sjúklinga með kreatínínúthreinsun sem er minni en 10 ml/mín. Ekki ætti að nota paliperidon handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun sem er minni en 10 ml/mín.

#### Skert lifrarstarfsemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Gæta skal varúðar ef paliperidon er notað hjá þeim sjúklingum.

#### Aldraðir sjúklingar með vitglöp

INVEGA hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Reynsla af notkun risperidons á einnig við um paliperidon.

#### *Heildarhætta á dauðsföllum*

Í safngreiningu á 17 klínískum samanburðarrannsóknum voru aldraðir sjúklingar með vitglöp, sem voru í meðferð með öðrum ódæmigerðum geðrofslyfjum, þ.m.t. risperidoni, aripiprazoli, olanzapini og quetiapini, í meiri hættu hvað dauðsföll varðar, samanborið við lyfleysu. Tíðni dauðsfalla var 4% hjá þeim sem fengu risperidon en 3,1% meðal þeirra sem fengu lyfleysu.

#### *Aukaverkanir á heilaeðar*

Hjá sjúklingum með vitglöp hefur komið fram um það bil þrefalt meiri hætta á aukaverkunum á heilaeðar í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, í tengslum við sum ódæmigerð geðrofslyf, þ.m.t. risperidon, aripiprazol og olanzapin. Orsakir þessarar auknu hættu eru ekki þekktar. Nota skal INVEGA með varúð handa öldruðum sjúklingum með vitglöp, sem eru með áhættuþætti heilablóðfalls.

#### Parkinsonsveiki og Lewy body-vitglöp

Læknar eiga að vega áhættu á móti ávinningi þegar þeir ávísa INVEGA handa sjúklingum með Parkinsonsveiki eða Lewy body-vitglöp, vegna þess að vera má að báðir þessir hópar séu í meiri hættu á að fá illkynja sefunarheilkenni, auk þess sem þeir eru næmari fyrir geðrofslyfjum. Þetta aukna næmi getur komið fram sem ráðvilla, skert meðvitund og erfiðleikar við að halda uppréttri stellingu með þeim afleiðingum að sjúklingarnir detta oft, auk utanstrýtueinkenna.

#### Sístaða reðurs

Greint hefur verið frá því að geðrofslyf (t.d. risperidon), sem blokkar  $\alpha$ -adrenvirkni, geti valdið sístöðu reðurs. Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá sístöðu reðurs með paliperidoni, sem er virkt umbrotsefni risperidons. Upplýsa skal sjúklinga um að leita tafarlaust til læknis ef sístaða reðurs hefur ekki hjaðnað innan 3-4 klukkustunda.

#### Stjórnun líkamshita

Geðrofslyf hafa verið tengd röskun á getu til að lækka líkamshita. Mælt er með viðeigandi varúð þegar INVEGA er ávísað handa sjúklingum sem munu upplifa ástand sem stuðlað getur að hækkuðum líkamshita, t.d. mikla líkamlega áreynslu, dvöl í miklum hita, samhliða notkun andkólinvirkra lyfja eða vessaþurrð.

#### Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá tilvikum bláæðasegareks í tengslum við geðrofslyf. Þar sem sjúklingar, sem eru meðhöndlaðir með geðrofslyfjum, hafa oft áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki skal greina alla mögulega áhættuþætti bláæðasegareks fyrir meðferð og meðan á meðferð með INVEGA stendur og grípa til fyrirbyggjandi aðgerða.

#### Uppsöluhemjandi áhrif

Í forklínískum rannsóknum á paliperidoni sáust uppsöluhemjandi áhrif. Komi slík áhrif fyrir hjá mönnum geta þau dulið einkenni ofskömmunar sumra lyfja auk þess sem þau geta dulið ástand á borð við teppu í meltingarvegi, Reyes-heilkenni og heilaæxli.

#### Börn

Fylgjast ætti vandlega með slævandi áhrifum INVEGA hjá þessum sjúklingahópi. Breyttur tími lyfjagjafar INVEGA getur minnkað slævandi áhrif á sjúklinginn.

Vegna hugsanlegra áhrifa langtímahækkunar prólaktíns í blóði á vöxt og kynþroska hjá unglingum ætti að íhuga reglulegt klínískt mat á starfsemi innkirtla, þ.m.t. mæling á hæð, þyngd, mat á kynþroska og að fylgjast með tíðablæðingum og öðrum hugsanlegum prólaktín tengdum áhrifum.

Á meðan á INVEGA meðferð stendur ætti einnig að fylgjast reglulega með utanstrýtueinkennum og öðrum hreyfiröskunum.

Fyrir sérstakar skammtaráðleggingar hjá börnum sjá kafla 4.2.

#### Heilkenni spennuleysis í lithimnu í aðgerð (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

Heilkenni spennuleysis í lithimnu (IFIS) hefur komið fram við dreraðgerðir hjá sjúklingum á meðferð með lyfjum með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif, eins og INVEGA (sjá kafla 4.8).

IFIS getur aukið hættu á fylgikvillum í auga meðan á skurðaðgerð stendur og eftir að henni lýkur. Ef notuð eru lyf með alfa 1a-adrenblokkandi áhrif eða slík lyf hafa einhvern tímann verið notuð á að láta augnskurðlækninn vita um það áður en aðgerðin fer fram. Hugsanlegur ávinningur af stöðvun alfa 1-blokkandi meðferðar áður en dreraðgerð fer fram hefur ekki verið staðfestur og meta verður hann gegn áhættu af stöðvun geðrofsmeðferðar.

#### Hjálparefni

##### Mjólkursykursinnihald (á einungis við um 3 mg töflurnar)

Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa serm eru mjög sjaldgæfir arfgengir sjúkdómar eiga ekki að nota þetta lyf.

#### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Mælt er með að varúðar sé gætt þegar INVEGA er ávísað til samhliða notkunar með lyfjum sem þekkt er að geti lengt QT-bil, t.d. hjartsláttartruflanlyf í flokki IA (t.d. kínidín, dísópyramíd) og hjartsláttartruflanlyf í flokki III (t.d. amiodaron, sotalol), sum andhistamínlyf, sum geðrofslyf og sum malaríulyf (t.d. meflokin).

#### Hugsanleg áhrif INVEGA á önnur lyf

Ekki er búist við því að paliperidon hafi klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróm P-450 ísóensíma. *In vitro* rannsóknir benda til að paliperidon örvi ekki CYP1A2 virkni.

Í ljósi þess að paliperidon hefur fyrst og fremst áhrif á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8), skal nota INVEGA með varúð samhliða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, t.d. kvíðastillandi lyfjum, flestum geðrofslyfjum, svefnlyfjum, ópíötum o.s.frv., sem og samhliða áfengi.

Paliperidon getur unnið gegn áhrifum levódópa og annarra dópamínörva. Ef samhliða notkun þessara lyfja er talin óhjákvæmileg, einkum þegar um er að ræða lokastig Parkinsonsveiki, skal nota minnsta virkan skammt hvers lyfs.

Vegna þess að paliperidon getur valdið stöðubundnum lágþrýstingi (sjá kafla 4.4) geta samlegðaráhrif komið fram þegar INVEGA er notað samhliða öðrum lyfjum sem geta haft þessi áhrif, t.d. öðrum geðrofslyfjum og þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Mælt er með að varúðar sé gætt ef paliperidon er notað samhliða öðrum lyfjum sem þekkt er að lækka krampaþröskuldinn (t.d. fenotiazín eða butyrofenon, clozapín, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða SSRI-lyfjum, tramadol, meflokin o.s.frv.).

Engin rannsókn hefur farið fram á milliverkun INVEGA og litíums, hins vegar er ólíklegt að milliverkanir vegna lyfjahvarfa muni eiga sér stað.

Samhliða gjöf INVEGA 12 mg einu sinni á sólarhring og divalproex natríum forðataflna (500 mg til 2 000 mg einu sinni á sólarhring) hafði engin áhrif á lyfjahvörf valpróats við jafnvægi. Samhliða gjöf INVEGA og divalproex natríum forðataflna jók útsetningu fyrir paliperidoni (sjá að neðan).

#### Hugsanleg áhrif annarra lyfja á INVEGA

*In vitro* rannsóknir benda til þess að CYP2D6 og CYP3A4 kunni að eiga óverulegan þátt í umbrotum paliperidons en engar *in vitro* eða *in vivo* vísbendingar eru um að þessi ísóensím séu mikilvæg fyrir umbrot paliperidons. Samhliða notkun INVEGA og paroxetins, sem er öflugur heimill CYP2D6, leiddi ekki í ljós nein marktæk áhrif á lyfjahvörf paliperidons. Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að paliperidon er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp).

Við samhliða gjöf INVEGA einu sinni á dag og karbamazepíns 200 mg tvisvar á dag varð u.þ.b. 37% lækkun á meðaltali  $C_{max}$  við stöðuga þéttni og AUC fyrir paliperidon. Þessi lækkun er að miklu leyti vegna 35% aukningar á úthreinsun paliperidons um nýru sem er líklega afleiðing þess að karbamazepín virkjar P-gp í nýrum. Minni háttar lækkun á magni virks efnis, sem skilst óbreytt út í þvagi, bendir til þess að samhliða gjöf karbamazepíns hafi lítil áhrif á CYP umbrot og aðgengi paliperidons. Meiri lækkun gæti orðið á plasmabéttni paliperidons með stærri skömmtum karbamazepíns. Við upphaf karbamazepínmeðferðar skal endurmeta skammta INVEGA og auka ef þörf er á. Þegar meðferð með karbamazepíni er aftur á móti hætt skal endurmeta skammta INVEGA og minnka ef þörf er á. Full áhrif örvans nást á 2-3 vikum og þegar meðferð hans er hætt tekur það svipaðan tíma fyrir áhrifin að dvína. Önnur lyf eða jurtir, sem eru örvar, t.d. rifampicin og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessuruni, St. John's wort), geta haft svipuð áhrif á paliperidon.

Lyf, sem hafa áhrif á ferðartíma í meltingarvegi, geta haft áhrif á frásog paliperidons, t.d. metoclopramid.

Samhliða gjöf á stökum skammti af INVEGA 12 mg með divalproex natríum forðatöflum (tvær 500 mg töflur einu sinni á sólarhring) jók  $C_{max}$ - og AUC-gildi paliperidons um u.þ.b. 50%. Íhuga skal að minnka skammtinn af INVEGA þegar INVEGA er gefið samhliða valpróati að loknu klínísku mati.

#### Samhliða notkun INVEGA og risperidons

Ekki er mælt með samhliða notkun INVEGA og risperidons til inntöku, vegna þess að paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons og samhliða notkun getur leitt til samleggjandi útsetningar fyrir paliperidoni.

#### Notkun INVEGA samhliða geðörvunarlyfjum

Samhliðanotkun geðörvunarlyfja (t.d. metýlfenidats) með paliperidoni getur leitt til utanstrýtueinkenna ef annarri eða báðum meðferðum er breytt (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun paliperidons á meðgöngu. Paliperidon olli ekki fósturskemmdum í dýrarrannsóknum en annars konar eiturvekanir á æxlun komu fram (sjá kafla 5.3). Nýburar sem útsettir voru fyrir geðlyfjum (m.a. paliperidoni) síðustu þrjú mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrárfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu,



minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndruna, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum. Ekki skal nota INVEGA á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef nauðsynlegt er að hætta notkun lyfsins á meðgöngu skal slíkt ekki gert skyndilega.

### Brjóstagjöf

Paliperidon skilst út í brjóstamjólk í það miklum mæli að líklegt er að það hafi áhrif á brjóstmylking ef konur, sem hafa barn á brjósti, nota ráðlagða skammta lyfsins. Konur, sem hafa barn á brjósti, eiga ekki að nota INVEGA.

### Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif sem skiptu máli.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Paliperidon getur haft væg til í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfi og sjón (sjá kafla 4.8). Því skal ráðleggja sjúklingum að stunda hvorki akstur né notkun véla fyrir en fyrir liggur hvaða áhrif INVEGA hefur á hvern og einn.

## 4.8 Aukaverkanir

### Fullorðnir

#### *Samantekt á öryggisupplýsingum*

Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum, voru höfuðverkur, svefnleysi, slæving/svefnhöfgi, parkinsonsheilkenni, hvíldaróþol, hraðsláttur, skjálfti, vöðvaspennutruflun, sýking í efri hluta öndunarvegjar, kvíði, sundl, þyngdaraukning, ógleði, æsingur, hægðatregða, uppköst, þreyta, þunglyndi, meltingartuflanir, niðurgangur, munnþurrkur, tannverkur, verkir frá stoðvef og stoðkerfi, háþrýstingur, þróttleysi, bakverkur, lengt QT-bil á hjartalínuriti og hósti.

Aukaverkanir, sem virtust vera skammtaháðar, voru höfuðverkur, slæving/svefnhöfgi, parkinsonsheilkenni, hvíldaróþol, hraðsláttur, vöðvaspennutruflun, sundl, skjálfti, sýking í efri hluta öndunarvegjar, meltingartuflanir og verkir frá stoðvef og stoðkerfi.

Í rannsóknum á geðhvarfaklofa var hærra hlutfall sjúklinga, sem fann fyrir aukaverkunum, í hópi þeirra sem fengu INVEGA samhliða meðferð með þunglyndislyfi eða geðsveiflulyfi en í hópi þeirra sem fengu einlyfjameðferð með INVEGA.

### Listi yfir aukaverkanir settur upp í töflu

Eftirfarandi eru allar aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu paliperidons, flokkaðar eftir tíðni sem áætluð var á grundvelli klínískra rannsókna með INVEGA hjá fullorðnum. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: *mjög algengar* ( $\geq 1/10$ ), *algengar* ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), *sjaldgæfar* ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), *mjög sjaldgæfar* ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), *koma örsjaldan fyrir* ( $< 1/10\ 000$ ) og *tíðni ekki þekkt* (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffærakerfi	Aukaverkun				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>		berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, skútabólga, þvagfærasýking, inflúensa	lungnabólga, sýking í öndunarvegi, blöðrubólga, sýking í eyra, sýking í hálskirtlum	sýking í auga, naglsveppir, húðbeðsbólga, maurahúðbólga (acarodermatitis)	
<b>Blóð og eitlar</b>			fækkun hvítra blóðkorna, blóðflagnafæð, blóðleysi, lækkun á hematókrít	kyrningahrap <sup>c</sup> , daufkyrningafæð, fjölgun eósínfíkla	
<b>Ónæmiskerfi</b>				bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi	
<b>Innkirtlar</b>			prólaktínhækkun í blóði <sup>a</sup>	óviðeigandi seyting þvagstemmuvaka <sup>c</sup> , glúkósi í þvagi	
<b>Efnaskipti og næring</b>		þyngdaraukning, aukin matarlyst, þyngdartap, minnkuð matarlyst	sykursýki <sup>d</sup> , blóðsykurshækkun, aukið mittismál, lystarleysi, þriglýseríðahækkun í blóði	vatnseitrun, ketónblóð-sýring vegna sykursýki <sup>c</sup> , blóðsykurs-lækkun, ofþorsti, kólesterólhækkun í blóði	of mikið insúlín í blóði
<b>Geðræn vandamál</b>	svefnleysi <sup>e</sup>	geðhæð, æsingur, þunglyndi, kvíði	svefntruflanir, ruglástand, minnkuð kynhvöt, fullnæging næst ekki, taugaveiklun, martröð	geðstjarfi, svefnganga, tilfinningadoði <sup>c</sup>	
<b>Taugakerfi</b>	parkinsons-heilkenni <sup>b</sup> , hvíldaróþol <sup>b</sup> , slæving/svefnhöfgi, höfuðverkur	vöðvaspennutruflun <sup>b</sup> , sundl, hreyfitruflun <sup>b</sup> , skjálfti <sup>b</sup>	síðkomin hreyfitruflun, krampi <sup>c</sup> , yfirlið, skynhreyfiofþvirkni, stöðubundið sundl, athyglitruflanir, tormæli, bragðskynstruflun, snertiskynsminnkun, breytt húðskyn	illkynja sefunarheilkenni, blóðþurrð í heila, engin svörun við áreiti <sup>c</sup> , meðvitundarleysi, skert meðvitund <sup>c</sup> , sykursýkisdá <sup>c</sup> jafnvægistruflun, skortur á samhæfingu, höfuðtin <sup>c</sup>	
<b>Augu</b>		þokusýn	ljósfælni, tárubólga, augnþurrkur	gláka, truflun á augnhreyfingum, augu ranghvolfast <sup>c</sup> , aukin táraseyting, blóðsókn í auga	
<b>Eyru og völundarhús</b>			svimi, eyrnasúð, eyrnavekur		
<b>Hjarta</b>		gáttasleglarof, leiðsluraskanir, QT-lenging á hjartalínuriti, hægsláttur, hraðsláttur	gúlssláttarglöp (sinus arrhythmia), óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttarónot	gáttatif, heilkenni stöðubundins hraðsláttar <sup>c</sup>	
<b>Æðar</b>		stöðubundinn lágþrýstingur, háþrýstingur	lágþrýstingur	lungnasegarek, bláæðarblóðstorka, blóðþurrð, andlitsroði	

<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		verkir í koki og barka, hósti, nefstífla	andnauð, hvæsandi öndun, blóðnasir	kæfisvefn, oföndun, lungnabólga vegna ásvelgingar, teppa og bólga í öndunarvegi, raddtruflun	blóðsókni í lungum (pulmonary congestion)
<b>Meltingarfæri</b>		kviðverkir, óþægindi í kvið, uppköst, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflanir. munnþurrkur, tannverkur	bólgin tunga, maga- og garnabólga, kyngingar-tregða, vindgangur	brisbólga <sup>c</sup> , þrengingar í þörmum, garnastífla, hægðaleki, hægðakökkur í endaþarmi <sup>c</sup> , varaþroti	
<b>Lifur og gall</b>		aukning transamínasa	hækkun gamma-glutamyltransferasa, hækkun lifrarentsímá	gula	
<b>Húð og undirhúð</b>		kláði, útbrot	ofsakláði, hárlós, exem, þrymlabólur	ofsabjúgur, lyfjaútbrot <sup>c</sup> , siggmein, húðþurrkur, hörundsroði, litarbreytingar í húð, flösuexem, flasa	
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>		verkir frá stoðvef og stoðkerfi, bakverkur, liðverkir	hækkun kreatín-fosfókínasa í blóði, vöðvakrampar, stírðleiki í liðum, liðbólga, vöðva-máttleysi, verkur í hálsi	rákvöðvalýsa <sup>c</sup> , óeðlileg líkamsstaða <sup>c</sup>	
<b>Nýru og þvaghæri</b>			þvagleki, tíð þvaglát, þvagteppa, þvagtrengða		
<b>Meðganga, sængurlega og burðarmál</b>				heilkeni lyfjafráhvarfs hjá nýburum (sjá kafla 4.6) <sup>c</sup>	
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>		tídateppa	rístruflanir, sáðlátsröskun, tíðatruflanir <sup>c</sup> , mjólkurflæði, kynlífstruflun, verkur í brjóstum, óþægindi í brjóstum	sístaða reður <sup>c</sup> , tíðaseinkun <sup>c</sup> , brjóstastækkun hjá körlum, blóðsókni til brjósta (breast engorgement), brjóstastækkun <sup>c</sup> , útferð úr brjóstum, útferð frá leggöngum	
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		sótthiti, þróttleysi, þreyta	andlitsbjúgur, bjúgur <sup>c</sup> , kuldahrollur, hækkaður líkamshiti, óeðlilegt göngulag, þorsti, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, lasleiki	lágur líkamshiti <sup>c</sup> , lækkaður líkamshiti <sup>c</sup> , heilkenni lyfjafráhvarfs <sup>c</sup> , herslismyndun <sup>c</sup>	
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>			Fall		

<sup>a</sup> Sjá upplýsingar um „prólaktínhækkun í blóði“ hér að neðan.

<sup>b</sup> Sjá upplýsingar um „utanstrýtueinkenni“ hér að neðan.

<sup>c</sup> Kom ekki fram í klínískum rannsóknum með INVEGA en kom fram við notkun eftir markaðssetningu paliperidons.

- <sup>d</sup> Í þýðingarmiklum klínískum rannsóknum með lyfleysu var greint frá sykursýki hjá 0,05% þátttakenda á meðferð með INVEGA samanborið við 0% í lyfleysuhópnum. Heildartíðni tilvika í öllum klínískum rannsóknum var 0,14% meðal allra þátttakenda sem meðhöndlaðir voru með INVEGA.
- <sup>e</sup> **Svefnleysi felur í sér:** erfiðleika við að festa svefn, erfiðleika með að festa svefn aftur (middle insomnia). **Krampar fela í sér:** krampaflog. **Bjúgur felur í sér:** útbreiddan bjúg, bjúg á útlimum, potbjúg. **Tíðatruflanir fela í sér:** óreglulegar tíðir, fátíðir.

#### Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun risperidon lyfjaforma

Paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons og því eiga aukaverkanir þessara efnasambanda (þ.m.t. bæði lyfjaform til inntöku og inndælingar) við um bæði efnasamböndin. Auk framangreindra aukaverkana hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í tengslum við notkun lyfja sem innihalda risperidon og búast má við að þær komi fram við notkun INVEGA.

**Geðræn vandamál:** átröskun í svefni

**Taugakerfi:** sjúkdómur í heilaeðum

**Augu:** heilkenni spennuleysis í lithimnu (í aðgerð) (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS))

**Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:** hrygluhljóð

**Húð og undirhúð:** Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos

#### Upplýsingar um valdar aukaverkanir

##### *Utanstrýtueinkenni (EPS)*

Í klínískum rannsóknum á geðklofa kom ekki fram neinn munur milli lyfleysu og INVEGA 3 mg og 6 mg. Skammtaháð utanstrýtueinkenni komu fram í tengslum við tvo stærstu skammta INVEGA (9 og 12 mg). Í rannsóknum á geðhvarfaklofa var tíðni utanstrýtueinkenna hærri samanborið við lyfleysu í öllum hópum burtséð frá skammti án þess að hægt væri að sýna fram á skýr tengsl við skammtastærð.

Utanstrýtueinkenni náðu til sameinaðrar greiningar á eftirtöldu: Parkinsonsheilkenni (felur í sér mikla munnvatnsframleiðslu, stífleika í stoðkerfi, parkinsonsheilkenni, slef, vélrænan stírðleika í hreyfingum (cogwheel rigidity), hægur hreyfingar, vanhreyfni, stífar andlitshreyfingar, vöðvaspennu, hreyfitregðu, hnakkastífleika, vöðvastírðleika, parkinsonsgöngulag, óeðlilegt „glabellar“ viðbragð, parkinsonshvildarskjálfta), hvíldaróþol (felur í sér hvíldaróþol, eirðarleysi, ofhreyfni og fótaóeirð), hreyfitruflun (hreyfitruflun, vöðvakippir, fettur og brettur (choreoathetosis), slinkur (athetosis) og kippaflog (myoclonus)), vöðvaspennutruflun (felur í sér vöðvaspennutruflun, ofstælingu, hallinsvíra (torticollis), ósjálfráðan samdrátt vöðva, vöðvakreppu, hvarmakrampa, augnknattahreyfingar (oculogyration), lömun í tungu, krampa í andliti, raddbandakrampa, vöðvahefing (myotonia), fettikrampa (opisthotonus), krampa í munnkoki, hliðarsveigju á hrygg (pleurothotonus), krampa í tungu og kjálkastjarfa) og skjálfta. Athuga skal að talin eru með fleiri einkenni sem ekki endilega eiga sér rætur í utanstrýturöskunum.

##### *Þyngdaraukning*

Í klínískum rannsóknum á geðklofa voru hlutföll þeirra sem þyngdust um  $\geq 7\%$  líkamsþyngdar borin saman og í ljós kom svipuð tíðni þyngdaraukningar fyrir INVEGA 3 mg og 6 mg samanborið við lyfleysu og aukin tíðni þyngdaraukningar fyrir INVEGA 9 mg og 12 mg samanborið við lyfleysu.

Í klínískum rannsóknum á geðhvarfaklofa varð  $\geq 7\%$  þyngdaraukning hjá herra hlutfalli sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með INVEGA, (5%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (1%). Í rannsókninni, þar sem kannaðir voru tveir skammtahópar (sjá kafla 5.1), var þyngdaraukning  $\geq 7\%$  líkamsþyngdar 3% hjá hópnum sem fékk minni skammt (3-6 mg), 7% hjá hópnum sem fékk stærri skammt (9-12 mg) og 1% hjá lyfleysuhópnum.

##### *Prólaktínhækkun í blóði*

Í klínískum rannsóknum á geðklofa kom fram aukning á sermispéttni prolaktíns fyrir INVEGA hjá 67% einstaklinga. Greint var frá aukaverkunum, sem gætu bent til hækkunar á prolaktíngildum (t.d. tíðateppa, mjólkurflæði, truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum), hjá alls 2% einstaklinga. Hámarksaukning meðaltalsgildis sermispéttni prolaktíns kom yfirleitt fram á 15. degi meðferðar en við lok rannsóknarinnar var hún fyrir ofan upphaflegt gildi.

### Flokkstengd áhrif

Lenging QT-bils, sleglatakttruflanir (sleglatif, sleglahraðsláttur), skyndilegur dauði af óþekktri orsök, hjartastopp og *Torsade de pointes* getur komið fyrir í tengslum við geðrofslyf. Greint hefur verið frá tilvikum bláæðasegareks, m.a. tilvikum lungnablóðreks og tilvikum segamyndunar í djúpæðum, í tengslum við geðrofslyf (tíðnin er ekki þekkt).

Paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons. Upplýsingar um öryggi risperidons geta einnig átt við.

### Aldraðir

Í rannsókn, sem gerð var hjá öldruðum sjúklingum með geðklofa, var öryggi við notkun lyfsins svipað og hjá þeim sem ekki voru aldraðir. Notkun INVEGA hefur ekki verið rannsökuð hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Í klínískum rannsóknum á sumum öðrum óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni hættu á dauðsföllum og heilæðaátvikum (sjá kafla 4.4).

### Börn

#### *Samantekt á öryggisupplýsingum*

Í einni skammtímarannsókn og tveimur langtímarannsóknum með paliperidon forðatöflum sem var gerð hjá unglíngum 12 ára og eldri með geðklofa voru heildaröryggisniðurstöður svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum. Í heildarþýði unglínga með geðklofa (12 ára og eldri, N = 545) sem útsettir voru fyrir INVEGA var tíðni og tegund aukaverkana svipuð og hjá fullorðnum nema að oftar var tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir hjá unglíngum sem fengu INVEGA en hjá fullorðnum sem fengu INVEGA (og oftar en við lyfleysu): mjög algengar ( $\geq 1/10$ ) hjá unglíngum: slæving/svefnhöfgi, parkisonsheilkenni, þyngdaraukning, sýking í efri hluta öndunarvegjar, óeirð og skjalfti; algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) hjá unglíngum: kviðverkir, mjólkurflæði, brjóstastækkun hjá drengjum, þrymlabólur, tormæli, maga- og þarmabólga, blóðnasir, sýking í eyra, aukning þríglýseríða í blóði og svimi.

#### *Utanstrýtueinkenni (EPS)*

Í skammtíma samanburðarrannsókninni með lyfleysu, og föstum skömmtum hjá unglíngum var tíðni utanstrýtueinkenna hærri en hjá lyfleysu hópnum fyrir alla skammta af INVEGA með aukinni tíðni utanstrýtueinkenna við hærri skammta. Samkvæmt öllum rannsóknum á unglíngum voru utanstrýtueinkenni algengari hjá unglíngum en hjá fullorðnum fyrir hvern INVEGA skammt.

#### *Þyngdaraukning*

Í skammtíma samanburðarrannsókninni með lyfleysu og föstum skömmtum hjá unglíngum jókst líkamsþyngd um  $\geq 7\%$  hjá sjúklingum sem fengu INVEGA (6-19%, háð skammti) samanborið við lyfleysuhópinn (2%). Ekki voru greinileg tengsl við skammta. Í 2 ára langtímarannsókninni var tilkynnt um væga þyngdaraukningu (4,9 kg) hjá sjúklingum sem fengu INVEGA, bæði í tvíblinda og opna hluta rannsóknarinnar.

Hjá unglíngum ætti að meta þyngdaraukningu út frá því sem búast má við vegna eðlilegs vaxtar.

#### *Prólaktín*

Í allt að 2 ára opinni meðferðarrannsókn á INVEGA hjá unglíngum með geðklofa var tíðni prólaktínhækkunar í blóði 48% hjá kvenkyns- og 60% hjá karlkyns unglíngum. Greint var frá aukaverkunum, sem gætu bent til hækkunar á prólaktínigildum (t.d. tíðateppa, mjólkurflæði, truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum) hjá alls 9,3% einstaklinga.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## 4.9 Ofskömmun

Almennt gildir að einkenni, sem búast má við, eru þau sem koma fram vegna óhóflegra lyfhrifa paliperidons, þ.e. syfja og slæving, hraðsláttur og lágþrýstingur, lenging QT-bils og utanstrýtu-einkenni. Greint hefur verið frá *Torsade de pointes* og sleglatífi í tengslum við ofskömmun. Við bráða ofskömmun skal íhuga hvort um mörg lyf geti verið að ræða.

Þegar lagt er mat á meðferðarþörf og bata skal haft í huga að lyfið losnar úr lyfjaforminu á löngum tíma. Ekkert sértækt mótefni er til fyrir paliperidoni. Beita skal almennum stuðningsúrræðum. Tryggja skal opna öndunarvegi og viðhalda þeim og tryggja skal nægilegt súrefni og öndun. Tafarlaust skal hefja eftirlit með hjarta og æðakerfi, þ.m.t. hjartalínuritssívöktun með tilliti til hugsanlegra hjartsláttartruflana. Veita skal meðferð við blóðþrýstingslækkun og blóðrásarbilun með viðeigandi hætti, t.d. með gjöf vökva í æð og/eða með adrenvirkum lyfjum. Íhuga skal gjöf lyfjakola ásamt úthreinsandi lyfjum. Komi fram alvarleg utanstrýtu-einkenni skal gefa andkólnvirk lyf. Halda skal nánú eftirliti með sjúklingnum áfram þar til hann hefur náð fullum bata.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf, ATC flokkur: N05AX13.

INVEGA inniheldur óljósvirka blöndu af (+)- og (-)-paliperidoni.

#### Verkunarháttur

Paliperidon er sértækur hemill á verkun mónóamína og verkunarháttur þess er frábrugðinn verkunarhætti hefðbundinna sefandi lyfja. Paliperidon binst kröftuglega við serótónínvirka 5-HT<sub>2</sub>- og dópamínvirka D<sub>2</sub>-viðtaka. Paliperidon blokkar einnig  $\alpha_1$ -adrenvirka viðtaka og blokkar í minna mæli H<sub>1</sub>-histamínvirka viðtaka og  $\alpha_2$ -adrenvirka viðtaka. Lyfhrif (+)- og (-)-handhverfa paliperidons eru eigindlega og megindelega svipuð.

Paliperidon binst ekki kólnvirkum viðtökum. Enda þótt paliperidon sé kröftugur D<sub>2</sub>-blokki, sem talið er að slái á jákvæð einkenni geðklofa, veldur það minni dástjarfa og dregur í minna mæli úr hreyfigetu en hefðbundin geðrofslyf. Vera má að yfirgnæfandi blokkun á verkun serótóníns í miðtaugakerfi dragi úr tilhneigingu paliperidons til að valda utanstrýtuaukaverkunum.

#### Verkun

##### Geðklofi

Sýnt var fram á verkun INVEGA til meðferðar við geðklofa í þremur fjölsetra, tvíblindum, 6 vikna samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, hjá sjúklingum sem uppfylltu DSM-IV skilmerki geðklofa. Skammtar INVEGA, sem voru mismunandi í rannsóknunum þremur, voru á bilinu 3 til 15 mg einu sinni á sólarhring. Fyrsti endapunktur verkunar var skilgreindur sem minnkað heildarskor á PANSS-mælikvarðanum á jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (Positive and Negative Syndrome Scale), eins og fram kemur í töflunni hér á eftir. PANSS er gildaður, margliða listi, sem samanstendur af fimm þáttum, til að meta jákvæð einkenni, neikvæð einkenni, óskipulega hugsun, óstjórnlega fjandsemi/æsing og kvíða/þunglyndi. Allir rannsóknaskammtar INVEGA aðgreindir frá lyfleysu á 4. degi ( $p < 0,05$ ). Fyrirfram skilgreindir aðrir (secondary) endapunktar voru PSP-mælikvarðinn (Personal and Social Performance) og CGI-S-mælikvarðinn (Clinical Global Impression - Severity). Í öllum rannsóknunum þremur hafði INVEGA yfirburði gagnvart lyfleysu hvað varðar PSP og CGI-S. Verkun var einnig metin með því að reikna út meðferðarsvörum (skilgreind sem lækun á heildarskori á PANSS-mælikvarðanum  $\geq 30\%$ ) sem aukaendapunktur.

Geðklofarannsóknir: Heildarskor á PANSS-mælikvarðanum (positive and negative syndrome scale for schizophrenia) - Breyting frá upphafsgildi til LOCF endapunkts, fyrir rannsóknirnar R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305: Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-treat analysis set).
--

	Lyfleysa	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b> Meðaltalsgildi í upphafi (SD) Meðaltalsgildi breytingar (SD) P-gildi (samanborið við lyfleysu) Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	(N = 126) 94,1 (10,74) -4,1 (23,16)		(N = 123) 94,3 (10,48) -17,9 (22,23) <0,001 -13,7 (2,63)	(N = 122) 93,2 (11,90) -17,2 (20,23) <0,001 -13,5 (2,63)	(N = 129) 94,6 (10,98) -23,3 (20,12) <0,001 -18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b> Meðaltalsgildi í upphafi (SD) Meðaltalsgildi breytingar (SD) P-gildi (samanborið við lyfleysu) Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	(N = 105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N = 111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N = 111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) <0,001 -8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b> Meðaltalsgildi í upphafi (SD) Meðaltalsgildi breytingar (SD) P-gildi (samanborið við lyfleysu) Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	(N = 120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N = 123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) <0,001 -11,6 (2,35)		(N = 123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) <0,001 -12,9 (2,34)	

Athugið: Neikvæð breyting á skori gefur til kynna ávinning. Í öllum 3 rannsóknunum var notað virkt lyf (10 mg skammtur af olanzapini) til samanburðar. LOCF = „last observation carried forward“. Notuð var útgáfa 1-7 af PANSS. Í rannsókn R076477-SCH-305 var einnig notaður 15 mg skammtur, en niðurstöðurnar eru ekki tilgreindar því þessi skammtur er stærri en ráðlagði hámarksskammturinn 12 mg.

Geðklofarannsóknir: Hlutfall sjúklinga sem höfðu svarað meðferð við LOCF (last observation carried forward) endapunkt Rannsóknir R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, og R076477-SCH-305: Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-treat analysis set).					
	Lyfleysa	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Svörun, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Engin svörun, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Svörun, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Engin svörun, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--		0,025		0,012

<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
Svörun, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Engin svörun, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,001		< 0,001	

Í langtímarannsókn, sem hönnuð var til að leggja mat á hvort verkun héldist til lengri tíma, var INVEGA marktækt virkara en lyfleysa hvað það varðar að viðhalda stjórn á einkennum og seinka versnun geðklofa. Eftir að hafa fengið meðferð í 6 vikur við bráðalotu og verið í jafnvægi í 8 vikur til viðbótar með INVEGA (skammtar á bilinu 3 til 15 mg einu sinni á sólarhring) var sjúklingum slembiraðað með tvíblindum hætti þannig að þeir fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með INVEGA eða þá að þeir fengu lyfleysu þar til einkenni geðklofa fóru versnandi. Rannsókninni var hætt fyrir en til stóð vegna verkunar lyfsins, því í ljós kom að marktækt lengri tími leið þar til sjúkdómurinn kom fram að nýju hjá þeim sem fengu INVEGA en hjá þeim sem fengu lyfleysu ( $p=0,0053$ ).

#### *Geðhvarfaklofi*

Verkun INVEGA við bráðameðferð á geðrofs- eða oflætiseinkennum geðhvarfaklofa var staðfest í tveimur 6 vikna rannsóknnum með lyfleysu á fullorðnum sjúklingum sem ekki voru aldraðir. Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni 1) uppfylltu DSM-IV-skilmerki fyrir geðhvarfaklofa, sem staðfest var með formlegu klínisku viðtali fyrir DSM-IV-raskanir, 2) höfðu fengið að minnsta kosti 60 heildarstig á PANSS-mælikvarðanum á jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (Positive and Negative Syndrome Scale), og 3) höfðu sýnt áberandi geðeinkennum sem staðfest voru með að minnsta kosti 16 stigum á YMRS-mælikvarðanum (Young Mania Rating Scale) og/eða 21 stigi á Hamilton-þunglyndismælikvarðanum (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D 21). Í þýðinu voru sjúklingar með geðhvarfaklofa af tvíhverfri og geðlæðgar gerð. Í annarri rannsókninni var verkun metin hjá 211 sjúklingum sem fengu sveigjanlega skammta af INVEGA (3-12 mg einu sinni á sólarhring). Í hinni rannsókninni var verkun metin hjá 203 sjúklingum sem hafði verið úthlutað annarri af tveimur skammtastærðum af INVEGA: 6 mg með möguleika á að minnka skammt í 3 mg ( $n = 108$ ) eða 12 mg með möguleika á að minnka skammt í 9 mg ( $n = 98$ ) einu sinni á sólarhring. Í báðum rannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu fengið INVEGA ýmist sem einlyfjameðferð eða til viðbótar við geðsveiflulyf og/eða þunglyndislyf. Skammtur var gefinn að morgni án tillits til máltíða. Verkun var metin með PANSS (positive and negative syndrome scale).

INVEGA hópurinn sem tók þátt í rannsókninni með sveigjanlegum skammtastærðum (skammtar á bilinu 3 til 12 mg/dag, meðalskammtur 8,6 mg/sólarhr.) og hópurinn sem fékk stærri skammt af INVEGA í rannsókninni með tveimur skammtastigum (12 mg/sólarhr. með möguleika á að minnka skammt í 9 mg/sólarhr.) höfðu báðir yfirburði á PANSS (positive and negative syndrome scale) eftir 6 vikur samanborið við lyfleysu. Hjá hópnum sem fékk minni skammt í rannsókninni með tveimur skammtastigum (6 mg/sólarhr. með möguleika á að minnka skammt í 3 mg/sólarhr.) var ekki verulegur munur á verkun INVEGA og lyfleysu samkvæmt PANSS-mælikvarðanum. Aðeins fáeinir sjúklingar fengu 3 mg skammt í báðum rannsóknnum og verkun þessa skammts var óstaðfest. Tölfræðilega marktækur ávinningur varðandi oflætiseinkenni kom fram samkvæmt mælingum með YMRS-kvarðanum (viðbótarkvarða fyrir verkun) hjá sjúklingum í rannsóknarhópnum með sveigjanlegum skammtastærðum og stærri skammti af INVEGA í seinni rannsókninni.

Séu niðurstöður beggja rannsókna teknar saman (sameinuð rannsóknargögn), má sjá að INVEGA dró úr geðrofs- og oflætiseinkennum geðhvarfaklofa við endapunkt samanborið við lyfleysu þegar lyfið var gefið sem einlyfjameðferð eða ásamt geðsveiflulyfjum og/eða þunglyndislyfjum. Samt sem áður voru heildaráhrifin miðað við PANSS- og YMRS-mælikvarðana, sem komu fram við einlyfjameðferð, meiri en þau sem komu fram við samhliða notkun með þunglyndislyfjum og/eða lyfjum við geðsveiflum. Auk þess kom INVEGA ekki að gagni í heildarþýðinu hjá sjúklingum, sem fengu samhliða geðsveiflulyf og þunglyndislyf með tilliti til geðrofsseinkenna, en þetta þýði var lítið (30 svarendur í paliperidón-hópnum og 20 svarendur í lyfleysuhópnum). Að auki kom fram í rannsókn



SCA-3001 í ITT-þýðinu að áhrif á geðrofseinkenni mæld með PANSS-mælikvarðanum voru greinilega minna áberandi og voru ekki tölfræðilega marktæk fyrir sjúklinga sem fengu samtímis geðsveiflulyf og/eða þunglyndislyf. Áhrif INVEGA á þunglyndiseinkenni voru ekki staðfest í þessum rannsóknum en hafa verið staðfest í langtímarannsókn með paliperidoni í lyfjaforminu stungulyf með forðaverkun (lýst nánar aftar í þessum kafla).

Rannsókn á undirhópum þýðis sýndi ekki fram á mismunandi svörum eftir kyni, aldri eða landsvæði. Ekki lágu fyrir nægilegar upplýsingar til að greina áhrif eftir kynþætti. Verkun var einnig metin með því að reikna úr meðferðarsvörum (skilgreind sem lækkun á heildarskori á PANSS-mælikvarðanum  $\geq 30\%$  og CGI-C-skori  $\leq 2$ ) sem aukaendapunkt.

Geðhvarfaklofarannsóknir: Fyrstu verkunargildi. Breyting á heildarstigum á PANSS-mælikvarðanum frá grunnlínu í rannsóknum R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002: Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-treat analysis set).				
	Lyfleysa	INVEGA Minni skammtur (3-6 mg)	INVEGA Stærri skammtur (9-12 mg)	INVEGA Sveigjanlegur skammtur (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Meðaltalsgildi í upphafi (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Meðaltalsgildi breytingar (SD)		-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	-21,7			
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	(21,4)	0,187	0,003	
		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N = 93)			(N = 211)
Meðaltalsgildi í upphafi (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Meðaltalsgildi breytingar (SD)				-20,0 (20,23)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	-10,8			
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	(18,7)			< 0,001
				-13,5 (2,63)

Athugið: Neikvæð breyting á skori gefur til kynna ávinning. LOCF = „last observation carried forward“.

Geðhvarfaklofarannsóknir: Seinni verkunargildi. Hlutfall sjúklinga sem höfðu svarað meðferð við LOCF (last observation carried forward) endapunkt: Rannsóknir R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002: Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-treat analysis set).				
	Lyfleysa	INVEGA Minni skammtur (3-6 mg)	INVEGA Stærri skammtur (9-12 mg)	INVEGA Sveigjanlegur skammtur (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Svörum, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Engin svörum, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Svörum, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Engin svörum, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-gildi (samanborið við lyfleysu)	--			0,046

Svörun skilgreind sem lækun á heildarskori á PANSS-mælikvarðanum frá grunnlínu  $\geq 30\%$  og CGI-C-skori  $\leq 2$

Í langtímarannsókn sem hönnuð var til að leggja mat á hvort verkun héldist til lengri tíma, var lyfjaform paliperidons stungulyf með forðaverkun marktækt virkara en lyfleysa hvað það varðar að viðhalda stjórn á einkennum og seinka versnun geðrofs, oflætis og þunglyndis vegna geðhvarfaklofa. Eftir að hafa fengið árangursríka meðferð við bráðalotu geðrofs eða geðsveiflna í 13 vikur og verið í jafnvægi í 12 vikur til viðbótar með paliperidoni stungulyfi með forðaverkun (skammtar á bilinu 50 til 150 mg) var sjúklingum slembiraðað með tvíblindum hætti í 15 mánaða lotu af rannsókninni þar sem átti að fyrirbyggja versnun, þannig að þeir fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með paliperidoni stungulyfi með forðaverkun eða lyfleysu þar til einkenni geðhvarfaklofa fóru versnandi. Rannsóknin sýndi fram á að marktækt lengri tími leið þar til sjúkdómurinn kom fram að nýju hjá sjúklingum sem fengu paliperidon stungulyf með forðaverkun en hjá þeim sem fengu lyfleysu ( $p < 0,001$ ).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á INVEGA hjá öllum undirhópum barna við meðferð geðhvarfaklofa (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### Ekki hefur verið sýnt fram á verkun INVEGA meðferðar við geðklofa hjá unglungum á aldrinum 12-14 ára.

Verkun INVEGA hjá unglungum með geðklofa (INVEGA N = 149, lyfleysa N = 51) var rannsökuð með slembiröðun í tvíblindri 6 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu sem studdist við skammta á bilinu frá 1,5 mg/sólarhring til 12 mg/sólarhring og rannsóknarsniði meðferðarhópa með föstum skammti eftir líkamsþyngd. Þátttakendur voru á aldrinum 12 til 17 ára og uppfylltu skilyrði DSM-IV fyrir geðklofa. Verkun var metin út frá PANSS-mælikvarðanum. Rannsóknin sýndi fram á verkun INVEGA hjá unglungum með geðklofa í miðlungsskammtahópnum. Einnig sýndi skammtagreining verkun 3 mg, 6 mg og 12 mg skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Rannsókn hjá unglungum með geðklofa: R076477-PSZ-3001: 6 vikur, fastur skammtur, með lyfleysuhópi Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-Treat Analysis Set). LOCF (last observation carried forward) endapunktur, breyting frá grunnlínu				
	Lyfleysa N = 51	INVEGA Lítill skammtur 1.5 mg N = 54	INVEGA Miðlungsskammtur 3 eða 6 mg* N = 48	INVEGA Stór skammtur 6 eða 12 mg** N = 47
<b>Breyting á PANSS-mælikvarða</b>				
Meðalgildi í upphafi (SD)	90.6 (12.13)	91.6 (12.54)	90.6 (14.01)	91.5 (13.86)
Meðalgildi breytingar (SD)	-7.9 (20.15)	-9.8 (16.31)	-17.3 (14.33)	-13.8 (15.74)
P-gildi (samanb. við lyfleysu)		0.508	0.006	0.086
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)		-2.1 (3.17)	-10.1 (3.27)	-6.6 (3.29)
<b>Greining sjúklinga sem svarað höfðu meðferð</b>				
Svara meðferð, n (%)	17 (33.3)	21 (38.9)	31 (64.6)	24 (51.1)
Svara ekki meðferð, n (%)	34 (66.7)	33 (61.1)	17 (35.4)	23 (48.9)
P-gildi (samanb. við lyfleysu)		0.479	0.001	0.043
Svörun skilgreind sem minnkun frá grunnlínu í heildarskori á PANSS-mælikvarða $\geq 20\%$ Athugið: Neikvæð breyting í skori sýnir bata. LOCF (last observation carried forward) endapunktur.				

\*Hópurinn sem fékk miðlungsskammt: 3 mg fyrir sjúklinga  $< 51$  kg, 6 mg fyrir sjúklinga  $\geq 51$  kg

\*\*Hópurinn sem fékk stóran skammt: 6 mg fyrir sjúklinga  $< 51$  kg, 12 mg fyrir sjúklinga  $\geq 51$  kg

Verkun INVEGA á sveigjanlegu skammtabili frá 3 mg/sólarhring til 9 mg/sólarhring hjá unglíngum (12 ára og eldri) með geðklofa (INVEGA N = 112, aripíprazol N = 114) var einnig metin í tvíblindri, slembiraðaðri, virkri samanburðarrannsókn sem fól í sér 8 vikna tvíblindan bráðafasa og 18 vikna tvíblindan viðhaldsfasa. Breytingar í heildarskori frá grunnlínu á PANSS-mælikvarða eftir viku 8 og viku 26 voru tölulega svipaðar á milli INVEGA og aripíprazol meðferðarhópanna. Auk þess var hlutfallslegur munur þeirra sjúklinga sem sýndi  $\geq 20\%$  bata skv. heildarskori á PANSS-mælikvarða tölulega svipaður eftir viku 26 hjá báðum meðferðarhópunum.

Rannsókn hjá unglíngum með gerðklofa: R076477-PSZ-3003: 26 vikur, sveigjanlegur skammtur, virkur samanburður. Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-Treat Analysis Set). LOCF (last observation carried forward) endapunktur, breyting frá grunnlínu		
	INVEGA 3-9 mg N = 112	Aripiprazole 5-15 mg N = 114
<b>Breyting á PANSS-mælikvarða 8 vikur, bráðaendapunktur</b>		
Meðalgildi í upphafi (SD)	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
Meðalgildi breytingar (SD)	-19.3 (13.80)	-19.8 (14.56)
P-gildi (samanb. við aripíprazol)	0.935	
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	0.1 (1.83)	
<b>Breyting á PANSS-mælikvarða 26 vikur, endapunktur</b>		
Meðalgildi í upphafi (SD)	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
Meðalgildi breytingar (SD)	-25.6 (16.88)	-26.8 (18.82)
P-gildi (samanb. við aripíprazol)	0.877	
Mismunur á LS meðaltalsgildum (SE)	-0.3 (2.20)	
<b>Greining sjúklinga sem svarað höfðu meðferð 26 vikur, endapunktur</b>		
Svara meðferð, n (%)	86 (76.8)	93 (81.6)
Svara ekki meðferð, n (%)	26 (23.2)	21 (18.4)
P-gildi (samanb. við aripíprazol)	0.444	
Svörun skilgreind sem minnkun frá grunnlínu í heildarskori á PANSS-mælikvarðanum $\geq 20\%$ Athugið: Neikvæð breyting í skori sýnir bata. LOCF (last observation carried forward) endapunktur.		

## 5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð paliperidons eftir inntöku INVEGA eru skammtaháð innan ráðlagðs bils meðferðar-skammta (3 til 12 mg).

### Frásög

Eftir stakan skammt losnar virka innihaldsefnið úr INVEGA með stigvaxandi hraða, sem gerir það að verkum að plasmabéttni paliperidons fer stöðugt hækkandi þar til hámarksbéttni í plasma ( $C_{max}$ ) næst um það bil 24 klst. eftir inntöku. Þegar INVEGA er gefið einu sinni á sólarhring næst jafnvægisbéttni paliperidons innan 4-5 daga hjá flestum sjúklingum.

Paliperidon er virkt umbrotsefni risperidons. Það hvernig virka innihaldsefnið losnar úr INVEGA hefur í för með sér að sveifla milli minnstu og mestu þéttu verður óveruleg, samanborið við risperidon í lyfjaformum án forðaverkunar (sveiflustuðull 38% samanborið við 125%).

Heildaraðgengi paliperidons eftir inntöku INVEGA er 28% (90% CI er 23%-33%).

Notkun paliperidon forðataflna með venjulegri fituríkri/hitaeiningaríkri máltíð eykur  $C_{max}$ - og AUC-gildi paliperidons um allt að 50-60% samanborið við inntöku á fastandi maga.

### Dreifing

Paliperidon dreifist hratt. Dreifingarrúmmál er 487 l. 74% paliperidons eru bundin plasmapróteinum. Það binst einkum við  $\alpha_1$ -sýruglýkóprótein og albúmín.

### Umbrot og brotthvarf

Einni viku eftir inntöku staks 1 mg skammts  $^{14}C$ -paliperidons í lyfjaformi án forðaverkunar höfðu 59% skammtsins skilist út á óbreyttu formi í þvagi, sem gefur til kynna að paliperidon umbroti ekki mikið í lifur. Um það bil 80% gefinnar geislavirkni endurheimtust í þvagi og 11% í hægðum. Fjórar umbrotaleiðir hafa verið staðfestar *in vivo* en engin þeirra átti við um meira en 6,5% af skammtinum: Alkýlsvipting, hýdroxýtenging, vetnissvipting og benzisoxazolklofningur. Enda þótt *in vitro* rannsóknir hafi bent til þess að CYP2D6 og CYP3A4 eigi hlut að máli við umbrot paliperidons liggja ekki fyrir neinar *in vivo* upplýsingar um að þessi ísóensím komi með marktækum hætti að umbrotum paliperidons. Þýðisrannsóknir á lyfjahvörfum bentu ekki til þess að neinn greinilegur munur væri á úthreinsun paliperidons eftir inntöku INVEGA, hvort sem um var að ræða einstaklinga með mikil eða lítil umbrot hvarfefna CYP2D6. *In vitro* rannsóknir með lifrarfrymisögnum úr mönnum leiddu í ljós að paliperidon hamlar ekki í verulegum mæli umbrotum lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensíma, þ.m.t. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. Lokahelmingunartími brotthvarfs paliperidons er um það bil 23 klst.

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að paliperidon er hvarfefni P-gp og veikir hemill P-gp við háa þéttni. Ekki liggja fyrir neinar *in vivo* upplýsingar og ekki er þekkt hvort þetta skiptir klínísku máli.

### Skert lifrarstarfsemi

Paliperidon umbrotnar ekki mikið í lifur. Í rannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) var plasmáþéttni óbundins paliperidons sambærileg við heilbrigða einstaklinga. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

### Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf paliperidons minnkaði með minnkandi nýrnastarfsemi. Heildarúthreinsun paliperidons var minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem nam 32% við vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] = 50 til < 80 ml/mín.), 64% við í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CrCl = 30 til < 50 ml/mín.) og 71% við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.). Meðaltalsgildi lokahelmingunartíma brotthvarfs paliperidons var 24 klst. hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 40 klst. hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 51 klst. hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, samanborið við 23 klst. hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl  $\geq$  80 ml/mín.).

### Aldraðir

Upplýsingar úr lyfjahvarfarannsókn hjá öldruðum ( $\geq$  65 ára, n = 26) bentu til þess að úthreinsun paliperidons við jafnvægi, eftir inntöku INVEGA, væri 20% hægari en hjá fullorðnum (18-45 ára, n = 28). Hins vegar hafði aldur engin greinileg áhrif í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum, þar sem var um að ræða sjúklinga með geðklofa, að teknu tilliti til aldurstengdrar minnkunar CrCl.

### Unglingar

Altæk útsetning paliperidons hjá unglíngum (15 ára og eldri) var sambærileg og hjá fullorðnum. Hjá unglíngum sem vógu < 51 kg var útsetning 23% meiri en hjá unglíngum sem vógu  $\geq$  51 kg. Aldur einn og sér hafði ekki áhrif á útsetningu paliperidons.

### Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi engar vísbendingar um kynþáttarbundinn mun á lyfjahvörfum paliperidons eftir inntöku INVEGA.

## Kyn

Úthreinsun paliperidons eftir inntöku INVEGA er um það bil 19% hægari hjá konum en körlum. Munurinn skýrist að mestu af þeim mun sem er á vöðvaþyngd og kreatínínúthreinsun milli karla og kvenna.

## Reykingar

Á grundvelli *in vitro* rannsókna með lifrarensímum úr mönnum er paliperidon ekki hvarfefni CYP1A2 og því ættu reykingar ekki að hafa áhrif á lyfjahvörf paliperidons. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi lítið eitt minni útsetningu fyrir paliperidoni hjá þeim sem reykja en þeim sem ekki reykja. Hins vegar er ólíklegt að þetta skipti klínisku máli.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta paliperidons hjá rottum og hundum leiddu aðallega í ljós lyfjafræðileg áhrif, t.d. slævingu og prólaktínmiðluð áhrif á mjólkurkirtla og kynfæri. Paliperidon olli ekki fósturskemmdum hjá rottum og kaninum. Í æxlunarrannsóknum með risperidoni hjá rottum, en risperidon umbreytist að mestu leyti í paliperidon í rottum og mönnum, kom fram minni fæðingarþyngd og lifun afkvæma. Þegar aðrir dópamínblókkar hafa verið gefnir dýrum á meðgöngu hafa þeir haft neikvæð áhrif á námsgetu og hreyfiproska afkvæmanna. Paliperidon hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni í ýmsum prófum. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum, þar sem risperidon var gefið rottum og músum með inntöku, kom fram fjölgun kirtilæxla í heiladingli (mýs), innkirtlaæxla í brisi (rottur) og æxla í júgurkirtlum (báðar dýrategundirnar). Vera má að þessi æxli tengist langvarandi blokkun dópamín D<sub>2</sub> og blóðprólaktínhækkun. Ekki er þekkt hvaða máli þessi áhrif á nagdýr skipta hvað varðar áhættu fyrir menn.

Í 7 vikna eiturverkunarrannsókn hjá ungum rottum sem gefnir voru skammtar allt að 2,5 mg/kg/sólarhring af paliperidoni til inntöku, sem samsvara u.þ.b. til klínískrar útsetningar, byggt á AUC, sáust engin áhrif á vöxt, kynþroska og frjósemi. Paliperidon dró ekki úr taugaatferlisþroska hjá karldýrum í skammti allt að 2,5 mg/kg/sólarhring. Við 2,5 mg/kg/sólarhring skammt sáust áhrif hjá kvendýrum á nám og minni. Áhrifin sáust ekki eftir að meðferð var hætt. Í 40 vikna eiturverkunarrannsókn hjá ungum hundum sem gefnir voru skammtar allt að 5 mg/kg/sólarhring af risperidoni til inntöku (sem umbreytist í miklum mæli í paliperidon) sáust áhrif á kynþroska, vöxt langra beina og steinefnaþéttni lærleggs í skammti sem nam þrefaldri klínískri útsetningu, byggt á AUC.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### **3 mg**

*Töflukjarni:*

Pólýetýlenoxíð 200K

Natríumklóríð

Povidon (K29-32)

Sterínsýra

Bútýlhýdroxýtólúen (E321)

Járnoxíð (gult) (E172)

Pólýetýlenoxíð 7000K

Járnoxíð (rautt) (E172)

Hýdroxýetýlsellulósi

Pólýetýlenglýkól 3350

Sellulósaasetat

*Töfluhúð:*  
Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Mjólkursykureinhýdrat  
Triacetin  
Carnaubavax

*Merkiblek:*  
Járnoxíð (svart) (E172)  
Própýlenglýkól  
Hýprómellósi

**6 mg**

*Töflukjarni:*  
Pólýetýlenoxíð 200K  
Natríumklóríð  
Povidon (K29-32)  
Sterínsýra  
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)  
Pólýetýlenoxíð 7000K  
Járnoxíð (rautt) (E172)  
Hýdroxýetýlsellulósi  
Pólýetýlenglýkól 3350  
Sellulósaasetat

*Töfluhúð:*  
Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Pólýetýlenglýkól 400  
Járnoxíð (gult) (E172)  
Járnoxíð (rautt) (E172)  
Carnaubavax

*Merkiblek:*  
Járnoxíð (svart) (E172)  
Própýlenglýkól  
Hýprómellósi

**9 mg**

*Töflukjarni:*  
Pólýetýlenoxíð 200K  
Natríumklóríð  
Povidon (K29-32)  
Sterínsýra  
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)  
Pólýetýlenoxíð 7000K  
Járnoxíð (rautt) (E172)  
Járnoxíð (svart) (E172)  
Hýdroxýetýlsellulósi  
Pólýetýlenglýkól 3350  
Sellulósaasetat

*Töfluhúð:*  
Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Pólýetýlenglýkól 400

Járnoxíð (rautt) (E172)  
Carnaubavax

*Merkiblek:*  
Járnoxíð (svart) (E172)  
Própýlenglýkól  
Hýprómellósi

**12 mg**

*Töflukjarni:*  
Pólýetýlenoxíð 200K  
Natríumklóríð  
Povidon (K29-32)  
Sterínsýra  
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)  
Pólýetýlenoxíð 7000K  
Járnoxíð (rautt) (E172)  
Járnoxíð (gult) (E172)  
Hýdroxýetýlsellulósi  
Pólýetýlenglýkól 3350  
Sellulósaasetat

*Töfluhúð:*  
Hýprómellósi  
Titantvíoxíð (E171)  
Pólýetýlenglýkól 400  
Járnoxíð (gult) (E172)  
Carnaubavax

*Merkiblek:*  
Járnoxíð (svart) (E172)  
Própýlenglýkól  
Hýprómellósi

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 ár

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Glös: Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.  
Þynnur: Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glös:  
Hvítt háþéttni HDPE (high density polyethylene) glas með hitainnsigli og barnaöryggislokun úr pólýprópýleni. Í hverju glasi eru tveir 1 g rakadrægir pokar með kísilgeli (kísiltvíoxíð) (pokinn er úr pólýetýleni sem er viðurkennt til notkunar í matvælum).

Pakkningar með 30 og 350 forðatöflum.

Þynnur:

PVC (polyvinyl chloride) lagskiptar með PCTFE (polychloro-trifluoroethylene)/álþynnu sem töflunni er þrýst í gegnum.

Pakkningar með 14, 28, 30, 49, 56 og 98 forðatöflum.

eða

Hvítar PVC (polyvinyl chloride) lagskiptar með PCTFE (polychloro-trifluoroethylene)/álþynnu sem töflunni er þrýst í gegnum.

Pakkningar með 14, 28, 30, 49, 56 og 98 forðatöflum.

eða

OPA (oriented polyamide)-ál-PVC (polyvinyl chloride)/ál barnaöryggisþynna sem töflunni er þrýst í gegnum.

Pakkningar með 14, 28, 49, 56 og 98 forðatöflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

### **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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júní 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. maí 2012.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og er öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR PVC-PCTFE/ÁLPYNNUR (gildir fyrir bæði hvítar og gegnsæjar þynnur)

### 1. HEITI LYFS

INVEGA 3 mg forðatöflur  
INVEGA 6 mg forðatöflur  
INVEGA 9 mg forðatöflur  
INVEGA 12 mg forðatöflur

paliperidon

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 3 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 6 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 9 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 12 mg af paliperidoni.

### 3. HJÁLPAREFNI

3 mg töflur

Innihalda mjólkursykur. Sjá ítarlegri upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 forðatöflur  
28 forðatöflur  
30 forðatöflur  
49 forðatöflur  
56 forðatöflur  
98 forðatöflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Gleypið töflurnar í heilu lagi, hvorki má tyggja þær, skipta þeim né mylja.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

3 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/065 - GEGNSÆJAR

28 forðatöflur - EU/1/07/395/001 - GEGNSÆJAR

30 forðatöflur - EU/1/07/395/002 - GEGNSÆJAR

49 forðatöflur - EU/1/07/395/003 - GEGNSÆJAR

56 forðatöflur - EU/1/07/395/004 - GEGNSÆJAR

98 forðatöflur - EU/1/07/395/005 - GEGNSÆJAR

14 forðatöflur - EU/1/07/395/066 - HVÍTAR

28 forðatöflur - EU/1/07/395/021 - HVÍTAR

30 forðatöflur - EU/1/07/395/022 - HVÍTAR

49 forðatöflur - EU/1/07/395/023 - HVÍTAR

56 forðatöflur - EU/1/07/395/024 - HVÍTAR

98 forðatöflur - EU/1/07/395/025 - HVÍTAR

6 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/068 - GEGNSÆJAR

28 forðatöflur - EU/1/07/395/006 - GEGNSÆJAR

30 forðatöflur - EU/1/07/395/007 - GEGNSÆJAR

49 forðatöflur - EU/1/07/395/008 - GEGNSÆJAR

56 forðatöflur - EU/1/07/395/009 - GEGNSÆJAR

98 forðatöflur - EU/1/07/395/010 - GEGNSÆJAR

14 forðatöflur - EU/1/07/395/069 - HVÍTAR

28 forðatöflur - EU/1/07/395/026 - HVÍTAR

30 forðatöflur - EU/1/07/395/027 - HVÍTAR

49 forðatöflur - EU/1/07/395/028 - HVÍTAR  
56 forðatöflur - EU/1/07/395/029 - HVÍTAR  
98 forðatöflur - EU/1/07/395/030 - HVÍTAR

9 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/071 - GEGNSÆJAR  
28 forðatöflur - EU/1/07/395/011 - GEGNSÆJAR  
30 forðatöflur - EU/1/07/395/012 - GEGNSÆJAR  
49 forðatöflur - EU/1/07/395/013 - GEGNSÆJAR  
56 forðatöflur - EU/1/07/395/014 - GEGNSÆJAR  
98 forðatöflur - EU/1/07/395/015 - GEGNSÆJAR

14 forðatöflur - EU/1/07/395/072 - HVÍTAR  
28 forðatöflur - EU/1/07/395/031 - HVÍTAR  
30 forðatöflur - EU/1/07/395/032 - HVÍTAR  
49 forðatöflur - EU/1/07/395/033 - HVÍTAR  
56 forðatöflur - EU/1/07/395/034 - HVÍTAR  
98 forðatöflur - EU/1/07/395/035 - HVÍTAR

12 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/074 - GEGNSÆJAR  
28 forðatöflur - EU/1/07/395/016 - GEGNSÆJAR  
30 forðatöflur - EU/1/07/395/017 - GEGNSÆJAR  
49 forðatöflur - EU/1/07/395/018 - GEGNSÆJAR  
56 forðatöflur - EU/1/07/395/019 - GEGNSÆJAR  
98 forðatöflur - EU/1/07/395/020 - GEGNSÆJAR

14 forðatöflur - EU/1/07/395/075 - HVÍTAR  
28 forðatöflur - EU/1/07/395/036 - HVÍTAR  
30 forðatöflur - EU/1/07/395/037 - HVÍTAR  
49 forðatöflur - EU/1/07/395/038 - HVÍTAR  
56 forðatöflur - EU/1/07/395/039 - HVÍTAR  
98 forðatöflur - EU/1/07/395/040 - HVÍTAR

### 13. LOTUNÚMER

Lot

### 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

### 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

### 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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



**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
7 OG 10 TÖFLUR Í PVC-PTFE/ÁLÞYNNU (gildir fyrir bæði hvítar og gegnsæjar þynnur)**

**1. HEITI LYFS**

INVEGA 3 mg forðatöflur  
INVEGA 6 mg forðatöflur  
INVEGA 9 mg forðatöflur  
INVEGA 12 mg forðatöflur

paliperidon

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR OPA-ÁL-PVC/ÁLÞYNNUR

#### 1. HEITI LYFS

INVEGA 3 mg forðatöflur  
INVEGA 6 mg forðatöflur  
INVEGA 9 mg forðatöflur  
INVEGA 12 mg forðatöflur

paliperidon

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 3 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 6 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 9 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 12 mg af paliperidoni.

#### 3. HJÁLPAEFNI

3 mg töflur

Innihalda mjólkursykur. Sjá ítarlegri upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 forðatöflur  
28 forðatöflur  
49 forðatöflur  
56 forðatöflur  
98 forðatöflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Gleypið töflurnar í heilu lagi, hvorki má tyggja þær, skipta þeim né mylja.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

3 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/067

28 forðatöflur - EU/1/07/395/041

49 forðatöflur - EU/1/07/395/042

56 forðatöflur - EU/1/07/395/043

98 forðatöflur - EU/1/07/395/044

6 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/070

28 forðatöflur - EU/1/07/395/045

49 forðatöflur - EU/1/07/395/046

56 forðatöflur - EU/1/07/395/047

98 forðatöflur - EU/1/07/395/048

9 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/073

28 forðatöflur - EU/1/07/395/049

49 forðatöflur - EU/1/07/395/050

56 forðatöflur - EU/1/07/395/051

98 forðatöflur - EU/1/07/395/052

12 mg

14 forðatöflur - EU/1/07/395/076

28 forðatöflur - EU/1/07/395/053

49 forðatöflur - EU/1/07/395/054

56 forðatöflur - EU/1/07/395/055

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  
**7 TÖFLUR Í OPA-ÁL-PVC/ÁLÞYNNU**

**1. HEITI LYFS**

INVEGA 3 mg forðatöflur  
INVEGA 6 mg forðatöflur  
INVEGA 9 mg forðatöflur  
INVEGA 12 mg forðatöflur

paliperidon

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR GLAS

### 1. HEITI LYFS

INVEGA 3 mg forðatöflur  
INVEGA 6 mg forðatöflur  
INVEGA 9 mg forðatöflur  
INVEGA 12 mg forðatöflur

paliperidon

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 3 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 6 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 9 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 12 mg af paliperidoni.

### 3. HJÁLPAREFNI

3 mg töflur  
Innihalda mjólkursykur. Sjá ítarlegri upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur  
350 forðatöflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.  
Gleypið töflurnar í heilu lagi, hvorki má tyggja þær, skipta þeim né mylja.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30 °C.  
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

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

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**



**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS

### 1. HEITI LYFS

INVEGA 3 mg forðatöflur  
INVEGA 6 mg forðatöflur  
INVEGA 9 mg forðatöflur  
INVEGA 12 mg forðatöflur

paliperidon

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 3 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 6 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 9 mg af paliperidoni.  
Hver forðatafla inniheldur 12 mg af paliperidoni.

### 3. HJÁLPAREFNI

3 mg töflur  
Innihalda mjólkursykur. Sjá ítarlegri upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur  
350 forðatöflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.  
Gleypið töflurnar í heilu lagi, hvorki má tyggja þær, skipta þeim né mylja.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30 °C.  
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

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

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**INVEGA 3 mg forðatöflur**  
**INVEGA 6 mg forðatöflur**  
**INVEGA 9 mg forðatöflur**  
**INVEGA 12 mg forðatöflur**  
paliperidon

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um INVEGA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota INVEGA
3. Hvernig nota á INVEGA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á INVEGA
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um INVEGA og við hverju það er notað

INVEGA inniheldur virka efnið paliperidon sem tilheyrir flokki geðrofslyfja.

INVEGA er notað til meðferðar við geðklofa hjá fullorðnum og hjá unglíngum 15 ára og eldri.

Geðklofi er sjúkdómur sem hefur einkenni á borð við ofheyrnir, ofsýnir og ofskynjanir, ranghugmyndir, ofsóknarkennd, einangrun frá samfélaginu, samhengislaust tal, áhugaleysi og tilfinningalega deyfð. Einnig má vera að þeir sem eru með þennan sjúkdóm séu þunglyndir, haldnir kvíða, sektarkennd eða taugaspennu.

INVEGA er einnig notað til meðferðar við geðhvarfaklofa hjá fullorðnum.

Geðhvarfaklofi er geðsjúkdómur og þeir sem þjást af þessum sjúkdómi upplifa ýmis geðklofaeinkenni (sem tilgreind eru hér fyrir ofan) auk geðhvarfaeinkenna (ofsakæti, depurð, æsingur, einbeitingarskortur, svefnleysi, málæði, áhugaleysi á daglegum athöfnum, of mikill eða of lítill svefn, of mikil eða of lítil matarlyst og ítrekaðar sjálfsmorðshugsanir).

INVEGA getur hjálpað til við að draga úr einkennum sjúkdómsins og komið í veg fyrir að einkennin komi til baka.

## 2. Áður en byrjað er að nota INVEGA

### Ekki má nota INVEGA:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir paliperidoni, risperidoni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en INVEGA er notað.

- Fylgjast á vel með sjúklingum með geðhvarfaklofa, sem fá meðferð með lyfinu, vegna hugsanlegra sveiflna frá oflætiseinkennum til þunglyndiseinkenna.
- Notkun lyfsins hefur ekki verið rannsökuð hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp. Hins vegar er hugsanlegt að aldraðir sjúklingar með vitglöp, sem fá meðferð með svipuðum lyfjum, séu í aukinni hættu á að fá heilablóðfall eða deyja (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).
- Ef þú ert með Parkinsonsveiki eða vitglöp.
- Ef þú hefur einhvern tíma greinst með ástand sem kemur fram sem hár líkamshiti og vöðvastífleiki (einnig nefnt illkynja sefunarheilkenni).
- Ef þú hefur einhvern tíma verið með óeðlilegar hreyfingar tungu eða í andliti (síðkomin hreyfitruflun). Hafa skal í huga að báðar þessar hreyfitruflanir geta komið fram af völdum lyfja af þessari gerð.
- Ef þú veist að þú hefur einhvern tíma verið með of fá hvít blóðkorn (hvort sem það var vegna notkunar annarra lyfja eða ekki).
- Ef þú ert með sykursýki eða ert með áhættuþætti sykursýki.
- Ef þú ert með hjartasjúkdóm eða ert í meðferð við hjartasjúkdómi og meðferðin eykur hættu á lágum blóðþrýstingi.
- Ef þú ert með flogaveiki.
- Ef þú ert með kyngingar-, maga- eða þarmasjúkdóm sem dregur úr kyngingargetu eða veldur því að fæða á erfiðar um vik að komast um meltingarveginn þrátt fyrir eðlilegar hreyfingar í meltingarveginum.
- Ef þú ert með sjúkdóma sem hafa niðurgang í för með sér.
- Ef þú ert með nýrnvandamál.
- Ef þú ert með lifrарvandamál.
- Ef þú færð langvarandi og/eða sársaukafulla stinngu reðurs.
- Ef þú ert með óstöðugan eða mjög háan líkamshita.
- Ef þú ert með óeðlilega mikið af hormóninu prólaktíni í blóðinu eða ef hugsanlegt er að þú sért með æxli sem er háð prólaktíni.
- Ef þú eða einhver annar í fjölskyldunni þinni hefur sögu um blóðsega, vegna þess að geðrofslyf hafa verið tengd við myndun blóðsega.

Ef eitthvað af framangreindu á við um þig skal segja lækni frá því, vegna þess að vera má að hann þurfi að aðlaga skammt lyfsins eða hafa eftirlit með þér um tíma.

Læknirinn athugar hugsanlega fjölda hvíttra blóðkorna, þar sem örsjaldan hefur komið fram hættuleg fækkun ákveðinnar tegundar hvíttra blóðkorna, sem eru nauðsynleg til að verjast sýkingum í blóðinu, hjá sjúklingum á meðferð með INVEGA.

INVEGA getur valdið þyngdaraukningu. Umtalsverð þyngdaraukning getur haft slæm áhrif á heilsuna. Læknirinn ætti að fylgjast reglulega með líkamsþyngd þinni.

Læknirinn ætti að fylgjast með merkjum um of háan blóðsykur þar sem sykursýki eða versnun á sykursýki sem þegar er til staðar hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með INVEGA. Fylgjast ætti reglulega með glúkósagildum í blóði hjá sjúklingum með sykursýki.

Meðan á augnaðgerð vegna skýs á augasteini (drers) stendur er hugsanlegt að sjáaldrið (svarti hringurinn í miðju augans) víkki ekki nægjanlega út. Lithimnan (litaði hluti augans) getur einnig orðið slök meðan á skurðaðgerð stendur, sem getur leitt til augnskaða. Ef augnaðgerð er fyrirhuguð skaltu gæta þess að segja læknum frá því að þú notir þetta lyf.

### **Börn og unglingar**

INVEGA á ekki að nota við meðferð á geðklofa hjá börnum og unglíngum undir 15 ára aldri.

INVEGA á ekki að nota við meðferð á geðhvarfaklofa hjá börnum og unglíngum sem eru yngri en 18 ára.

Það er vegna þess að ekki er vitað um öryggi og verkun INVEGA hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða INVEGA**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Óeðlileg rafboð í hjarta geta komið fyrir þegar lyfið er tekið með ákveðnum hjartalyfjum sem hafa áhrif á hjartslátt eða sumum öðrum tegundum lyfja eins og andhistamínnum, malaríulyfjum eða öðrum geðrofslyfjum.

Vegna þess að lyfið hefur einkum áhrif á heilann má vera að önnur lyf (eða áfengi) sem hafa áhrif á heilann geti haft truflandi áhrif vegna viðbótarverkunar á heilastarfsemi.

Vegna þess að lyfið getur lækkað blóðþrýsting skal gæta varúðar þegar lyfið er notað samhliða öðrum lyfjum sem lækka blóðþrýsting.

Lyfið getur dregið úr verkun lyfja við Parkinsonsveiki og fótaóeirð (t.d. levódópa).

Notkun lyfja sem hafa áhrif á hraða þarmahreyfinga (t.d. metoclopramid) getur haft áhrif á virkni þessa lyfs.

Íhuga ætta að minnka lyfjaskammt af þessu lyfi þegar það er gefið samhliða valpróati.

Notkun risperidons til inntöku samhliða þessu lyfi er ekki ráðlögð vegna þess að samhliða notkun þessara tveggja lyfja getur leitt til aukinna aukaverkana.

Gæta skal varúðar við notkun INVEGA samhliða lyfjum sem auka virkni miðtaugakerfisins (geðörvunarlyf, t.d. metýlfenidat).

### **Notkun INVEGA með áfengi**

Forðast skal neyslu áfengis ef lyfið er notað.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Þungaðar konur mega ekki nota lyfið nema það hafi verið rætt við lækninn. Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað paliperidon síðustu þrjá mánuði meðgöngu: skjálfti, stífleiki og/eða máttleysi í vöðvum, syfja, óróleiki, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að matast. Ef eitthvert þessara einkenna koma fram hjá barninu getur verið nauðsynlegt að hafa samband við lækninn.

Ekki skal hafa barn á brjósti ef þetta lyf er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Í tengslum við meðferð með þessu lyfi geta komið fram sundl og sjóntruflanir (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir). Þetta skal haft í huga þegar óskertrar árvekni er þörf, t.d. við akstur og notkun véla.

### **INVEGA 3 mg töflur innihalda mjólkursykur**

3 mg töflur lyfsins innihalda mjólkursykur. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **INVEGA inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á INVEGA**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um.



### **Notkun hjá fullorðnum**

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum er 6 mg einu sinni á sólarhring að morgni. Vera má að lækningin auki eða minnki skammtinn innan ráðlagðs bils meðferðaskammta, sem er 3 mg til 12 mg einu sinni á sólarhring við geðklofa eða 6 mg til 12 mg einu sinni á sólarhring við geðhvarfaklofa. Það fer eftir því hve vel lyfið verkar hjá þér.

### **Notkun hjá unglíngum**

Ráðlagður upphafsskammtur við geðklofa hjá unglíngum 15 ára og eldri er 3 mg einu sinni á sólarhring, tekið að morgni.

Hjá unglíngum sem vega 51 kg eða meira má auka skammtinn svo hann verði á bilinu 6 mg til 12 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá unglíngum sem vega minna en 51 kg má auka skammtinn í 6 mg einu sinni á sólarhring.

Lækningin mun ákveða ráðlagðan skammt. Ráðlagður skammtur fer eftir því hve vel lyfið verkar hjá þér.

### **Hvernig og hvenær á að nota INVEGA**

Lyfið er til inntöku og gleypa verður töfluna í heilu lagi með vatni eða öðrum vökva. Hvorki má tyggja töflurnar, brjóta þær né mylja.

Taka á lyfið inn á hverjum morgni með eða án morgunverðar, en ávallt með sama hætti. Ekki má taka lyfið sitt á hvað með morgunverði og án morgunverðs.

Eftir að taflan hefur verið tekin inn leysist virka efnið, paliperidon, upp og töfluskelin skilst út úr líkamanum í hægðum.

### **Sjúklingar með nýrnvandamál**

Hugsanlegt er að lækningin stilli lyfjaskammtinn sem þú tekur með hliðsjón af því hvernig nýrnastarfsemi þín er.

### **Aldraðir**

Ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi er hugsanlegt að lækningin minnki skammtinn af lyfinu.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafið tafarlaust samband við lækni. Þú gætir fundið fyrir syfju, þreytu, óeðlilegum líkamshreyfingum, jafnvægistruflunum og erfiðleikum við gang, sundli vegna lækkaðs blóðþrýstings og óeðlilegum hjartslætti.

### **Ef gleymist að nota INVEGA**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef einn skammtur gleymist skal taka næsta skammt daginn eftir að skammturinn gleymdist. Ef tveir eða fleiri skammtar gleymast skal hafa samband við lækni.

### **Ef hætt er að nota INVEGA**

Ekki hætta að nota lyfið því áhrif lyfsins hverfa. Ekki skal hætta notkun lyfsins nema að fyrirmælum læknis, því sjúkdómseinkennin geta komið fram að nýju.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Segðu læknum samstundis frá því ef þú:

- færð blóðtappa í bláæð, sérstaklega í fótleggjum (einkenni eru m.a. bólga, verkur og roði í fótlegg). Þeir geta borist með blóðæðum til lungnanna og valdið brjóstverk og öndunar-erfiðleikum. Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- ert með vitglöp og finnur fyrir skyndilegum breytingum á andlegri líðan eða skyndilegu máttleysi eða dofa í andliti, handleggjum eða fótleggjum, einkum ef það kemur aðeins fram á annarri hlið líkamans, eða taltruflunum, jafnvel þótt einkenni vari aðeins í stuttan tíma. Þetta getur verið vísbending um heilablóðfall.
- finnur fyrir hita, vöðvastífleika, svitamyndun eða skertri meðvitund (sjúkdómur sem kallast „illkynja sefunarheilkenni“). Þú gætir þarfnast lækni meðferðar tafarlaust.
- ert karlmaður og færð langa og sársaukafulla standþínu. Þetta er kallað sístaða reðurs. Þú gætir þarfnast lækni meðferðar tafarlaust.
- færð ósjálfráðar hreyfingar í tungu, munni eða andliti. Það getur verið nauðsynlegt að hætta notkun paliperidons.
- færð alvarleg ofnæmisviðbrögð sem einkennast af hita, þrota í munni, andliti, á vörum og tungu, mæði, kláða, húðútbrotum og stundum blóðþrýstingsfalli (þ.e. bráðaofnæmi).

### Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- erfiðleikar við að sofna eða svefnörðugleikar
- parkinsonsheilkenni: Þetta ástand getur falið í sér hæggar eða skertar hreyfingar, stífleika-tilfinningu eða herping í vöðvum (veldur rykkjóttum hreyfingum) og stundum jafnvel tilfinningu um að hreyfingar stöðvist og hefjist svo aftur. Önnur einkenni parkinsonsheilkennis eru hægt, dragandi göngulag, skjálfti í hvíld, aukin munnvatnsmyndun og/eða slefa og engin svipbrigði í andliti.
- eirðarleysi
- syfja eða skert árvekni
- höfuðverkur.

### Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýking í brjóstakassa (berkjubólga), algeng kvæfinkenni, sýking í ennis- og kinnholum, þvagfærasýking, flensulík einkenni
- þyngdaraukning, aukin matarlyst, þyngdartap, minnkuð matarlyst
- ofsakæti (geðhæð), skapstyggð, þunglyndi, kvíði
- trufluð vöðvaspenna: Þetta ástand felur í sér hæggar eða viðvarandi ósjálfráðan vöðvasamdrátt. Þó trufluð vöðvaspenna geti komið fram hvar sem er í líkamanum (og geti leitt til óeðlilegrar líkamsstöðu), kemur hún oft fram í andlitsvöðvum og felur m.a. í sér óeðlilegar hreyfingar augna, munns, tungu eða kjálka.
- sundl
- truflun á hreyfingum: Þetta ástand felur í sér ósjálfráðar vöðvahreyfingar og getur m.a. falið í sér endurtekningar, spastískar eða hlykkjóttar hreyfingar eða kippi.
- skjálfti
- þokusýn
- leiðnitruflanir milli efri og neðri hluta hjartans, óeðlileg rafleiðni hjartans, lenging QT-bils hjartans, hægur hjartsláttur, hraður hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp (því geta sumir notendur INVEGA fundið fyrir yfirliðstilfinningu, sundli eða fallið í yfirlið þegar staðið eða sest er upp of snögglega), hár blóðþrýstingur
- særindi í hálsi, hósti, nefstífla
- kviðverkur, óþægindi í kvið, uppköst, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, tannverkur
- hækkaður lifrartransaminasi í blóði
- kláði, útbrot
- bein- eða vöðvaverkur, bakverkur, liðverkir
- tíðablæðingar hætta

- hiti, þróttleysi, þreyta.

### **Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**

- lungnabólga, sýking í öndunarvegi, blöðrubólga, eyrnasýking, hálskirtlabólga
- fækkun hvítra blóðkorna, fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem hjálpa til við blóðstorknun), blóðleysi, fækkun rauðra blóðkorna
- INVEGA getur hækkað gildi hormóns sem kallast prólaktín sem fram kemur í blóðþrófum (sem getur ýmist valdið einkennum eða ekki). Þegar einkenni hækkaðs prólaktíns koma fram geta þau verið (hjá körlum) brjóstastækkun, erfiðleikar við að ná fram eða viðhalda stinningu eða önnur truflun á kynlífi; (hjá konum) óþægindi í brjóstum, mjólkurleki úr brjóstum, stöðvun tíðablæðinga eða önnur vandamál tengd tíðahringnum.
- sykursýki eða versnun sykursýkis, hár blóðsykur, aukið mittismál, lystarleysi sem leiðir til vannæringar og lítillar líkamsþyngdar, há gildi þríglyseríðs í blóði (fita)
- svefntruflanir, rugl, minnkuð kynhvöt, vangeta til að ná fullnægingu, taugaveiklun, martraðir
- síðkomnar ranghreyfingar (ósjálfráðar hreyfingar með kippum eða rykkjum í andliti, tungu eða öðrum hlutum líkamans). Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir ósjálfráðum taktföstum hreyfingum í tungu, munni og andliti. Nauðsynlegt gæti verið að stöðva meðferð með INVEGA.
- krampar (flog), yfirlíð, stanslaus löngun til að hreyfa ákveðna hluta líkamans, sundl þegar staðið er upp, athyglisbrestur, erfiðleikar við tal, bragðskynsmisssir eða óeðlilegt bragðskyn, minnkuð húðskynjun á verk og snertingu, náladofi eða doði í húð
- augu ofurviðkvæm fyrir ljósi, augnsýking eða blóðhlaupin augu, augnþurrkur
- svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur
- óreglulegur hjartsláttur, óeðlilegt hjartarafrit (ECG), flöktandi eða bankandi tilfinning í brjósti (hjartsláttarónot)
- lágur blóðþrýstingur
- mæði, hvæsandi öndun, blóðnasir
- bólgin tunga, sýking í maga eða þörmum, erfiðleikar við að kyngja, óhóflegur vindgangur
- hækkað gildi GGT (lifrarendím sem kallast gamma-glútamyltransferasi) í blóði, hækkuð gildi lifrarendíma í blóði
- ofsakláði, hárlos, exem, þrymlabólur
- hækkað gildi CPK (kreatínfosfókínasi) í blóði, ensím sem losnar stundum við niðurbrot vöðva, vöðvakrampar, stirðleiki í liðum, liðbólga, vöðvamáttleysi, hálsverkur
- þvagleki, tíð þvaglát, þvagteppa, sársauki við þvaglos
- rístruflanir, sáðlátsröskun
- tíðablæðingar verða ekki eða önnur vandamál sem tengjast tíðahringnum (konur), mjólkurleki úr brjóstum, truflun á kynlífi, verkir í brjóstum, óþægindi í brjóstum
- bólga í andliti, munni, augum eða vörum, bólga í líkama, handleggjum eða fótleggjum
- kuldahrollur, hækkaður líkamshiti
- breyting á göngulagi
- þorsti
- verkur fyrir brjósti, ónot fyrir brjósti, vanlíðan
- fall.

### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum**

- augnsýking, sveppasýking í nöglum, húðsýking, húðbólga af völdum míta (áttfætlumaura)
- hættulega lítill fjöldi ákveðinnar gerðar hvítra blóðkorna sem eru nauðsynleg til að verjast sýkingum í blóði
- fækkun hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að vernda fyrir sýkingum, fjölgun eósínafikla (ein gerð hvítra blóðkorna) í blóði
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem einkennast af hita, þrota í munni, andliti, vörum eða tungu, mæði, kláða, húðútbrotum og stundum blóðþrýstingsfalli, ofnæmisviðbrögð
- sykur í þvagi
- óeðlileg seyting hormóns sem stjórnar þvagmagni
- lífshættulegir fylgikvillar sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á
- hættuleg óhófleg drykkja vatns, lágur blóðsykur, óhófleg vatnsdrykkja, aukið kólesteról í blóði
- svefnganga

- engin hreyfing eða viðbrögð við vöku (geðstjarfi)
- tilfinningadeyfð
- illkynja sefunarheilkenni (rugl, skert meðvitund eða meðvitundarleysi, hár hiti og verulegur vöðvastífleiki)
- meðvitundarleysi, truflun á jafnvægi, skortur á samhfæingu
- sjúkdómur í heilaæðum, dá vegna sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á, bregst ekki við áreiti, skert meðvitund, höfuðið hristist
- gláka (aukinn þrýstingur í auga), aukin tármyndun, roði í augum, erfiðleikar við að hreyfa augun, augu ranghvolfast
- gáttatif (óeðlilegur hjartsláttur), hraður hjartsláttur þegar staðið er upp
- blóðsegar í æðum, einkum í fótleggjum (einkenni geta verið þroti, verkur og roði á fótlegg), geta borist með blóðinu til lungnanna og valdið brjóstverk og öndunarerfiðleikum. Ef þú færð einhver þessara einkenna skaltu leita læknishjálpar án tafar.
- minna súrefni í sumum líkamshlutum (vegna minnkaðs blóðflæðis), andlitsroði
- öndunarerfiðleikar í svefni (kæfisvefn), hröð, grunn öndun
- lungnabólga þegar viðkomandi svelgist á mat, teppa í öndunarvegi, raddvandamál
- teppa í þörmum, hægðaleki, mjög harðar hægðir, skortur á þarmahreyfingum sem veldur stíflu
- gulnun húðar eða augna (gula)
- brisbólga
- alvarleg ofnæmisviðbrögð með þrota sem geta komið fram í hálsi og valdið öndunarerfiðleikum
- þykkun húðar, þurr húð, roði í húð, litabreytingar í húð, flögnun og kláði í húð eða hársverði, flasa
- niðurbrot vöðvaþráða og vöðvaverkir (rákvöðvalýsa), óeðlileg líkamsstaða
- sístaða reðurs (viðvarandi stinning getnaðarlíms sem gæti þurft að meðhöndla með skurðaðgerð)
- brjóstamyndun hjá körlum, stækkun kirtla í brjóstum, útferð úr brjóstum, útferð úr leggöngum
- tíðaseinkun, brjóstastækkun
- mjög lágur líkamshiti, lækkaður líkamshiti
- einkenni lyfjafráhrvarfs.

#### Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- lungnateppa
- aukið insúlín (hormón sem stjórnar blóðsykursgildum) í blóði.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun annars lyfs sem heitir risperidon, sem er mjög líkt paliperidoni, þannig að einnig má búast við að þær komi fram við notkun INVEGA: átröskun í svefni, annars konar æðasjúkdómar í heila, hrygluhljóð í lungum og veruleg eða lífshættuleg útbrot með blöðrum og flagnandi húð sem getur byrjað í og í kringum munn, nef, augu og kynfæri og dreifst til annarra svæða á líkamanum (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos). Einnig geta komið fram augnvandamál meðan á dreraðgerð (augnaðgerð til að fjarlægja ský á augasteini) stendur. Meðan á dreraðgerð stendur getur komið fram svokallað heilkenni spennuleysis í lithimnu hjá fólki sem notar eða hefur notað INVEGA. Ef þú þarft að gangast undir dreraðgerð skaltu gæta þess að segja læknum frá því að þú notir eða hafir notað þetta lyf.

#### Viðbótaraukaverkanir hjá unglíngum

Aukaverkanir sem vanalega komu fram hjá unglíngum voru yfirleitt svipaðar þeim sem komu fram hjá fullorðnum, að undanskildum eftirtöldum aukaverkunum sem voru algengari:

- syfja eða skert árvekni
- parkinsonsheilkenni: Ástandið getur lýst sér sem hægar eða heftar hreyfingar, tilfinning fyrir stirðleika eða þyngslum í vöðvum (sem gerir hreyfingar rykkjóttar) og stundum jafnvel tilfinning fyrir því að hreyfingar „frjósi“ og hefjist svo aftur. Önnur einkenni parkinsonsheilkennis fela í sér drattandi göngulag, skjálfta í hvíld, aukna munnvatnsmyndun og/eða slefa og skort á svipbrigðum í andliti.
- þyngdaraukning
- kvefeinkenni
- óeirð
- skjálfti

- kviðverkir
- mjólkurflæði úr brjóstum hjá stúlkum
- þroti í brjóstum hjá drengjum
- þrymlabólur
- talörðugleikar
- maga- eða þarmasýking
- blóðnasir
- sýking í eyra
- hækkaðir þriglýseríðar í blóði (blóðfita)
- svimatilfinning.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á INVEGA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni/glasinu og öskjunni á eftir stöfunum EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Glös: Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Þynnur: Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### INVEGA inniheldur

Virka innihaldsefnið er paliperidon.

Hver INVEGA 3 mg forðatafla inniheldur paliperidon 3 mg.

Hver INVEGA 6 mg forðatafla inniheldur paliperidon 6 mg.

Hver INVEGA 9 mg forðatafla inniheldur paliperidon 9 mg.

Hver INVEGA 12 mg forðatafla inniheldur paliperidon 12 mg.

Önnur innihaldsefni eru:

Húðaður töflukjarni:

Pólýetýlenoxíð 200K

Natríumklóríð

Povidon (K29-32)

Sterínsýra

Bútýlhýdroxýtólúen (E321)

Járnoxíð (gult) (E172) (einungis 3 mg og 12 mg töflur)

Pólýetýlenoxíð 7000K

Járnoxíð (rautt) (E172)

Hýdroxýetýlsellulósi

Pólýetýlenglýkól 3350

Sellulósaasetat

Járnoxíð (svart) (E172) (einungis 9 mg töflur)

Lituð töfluhúð:

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Pólýetýlenglýkól 400 (einungis 6 mg, 9 mg og 12 mg töflur)

Járnoxíð (gult) (E172) (einungis 6 mg og 12 mg töflur)

Járnoxíð (rautt) (E172) (einungis 6 mg og 9 mg töflur)

Mjólkursykureinhýdrat (einungis 3 mg töflur)

Triacetin (einungis 3 mg töflur)

Carnaubavax

Merkiblek:

Járnoxíð (svart) (E172)

Própýlenglýkól

Hýprómellósi

### Lýsing á útliti INVEGA og pakkningastærðir

INVEGA forðatöflur eru hylkislega. 3 mg töflurnar eru hvítar með áletruninni „PAL 3“, 6 mg töflurnar eru ljósbrúnar með áletruninni „PAL 6“, 9 mg töflurnar eru bleikar með áletruninni „PAL 9“ og 12 mg töflurnar eru dökkugular með áletruninni „PAL 12“. Allir styrkleikarnir eru fáanlegir í eftirtöldum pakkningastærðum:

- Glös: Töflurnar eru fáanlegar í plastglösum með barnaöryggisloki úr plasti. Í hverju glasi eru annað hvort 30 töflur eða 350 töflur. Í hverju glasi eru tveir kísilkvoðupokar sem draga í sig raka og halda töflunum þurrum.
- Þynnur: Töflurnar eru fáanlegar í þynnum sem pakkað er í öskjur, með 14, 28, 30, 49, 56 og 98 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

### Framleiðandi

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

04100 Borgo San Michele

Latina

Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

**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 Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111

**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

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.