

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 3 mg paliperidon.
Hver depottablett inneholder 6 mg paliperidon.
Hver depottablett inneholder 9 mg paliperidon.
Hver depottablett inneholder 12 mg paliperidon.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 3 mg tablett inneholder 13,2 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Tre-lags, kapselformede, hvite tabletter som er 11 mm lange og 5 mm i diameter og merket med "PAL 3".

Tre-lags, kapselformede, beige tabletter som er 11 mm lange og 5 mm i diameter og merket med "PAL 6".

Tre-lags, kapselformede, rosa tabletter som er 11 mm lange og 5 mm i diameter og merket med "PAL 9".

Tre-lags, kapselformede, gule tabletter som er 11 mm lange og 5 mm i diameter og merket med "PAL 12".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

INVEGA er indisert for behandling av schizofreni hos voksne og ungdom 15 år og eldre.
INVEGA er indisert for behandling av schizoaffektiv lidelse hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Schizofreni (voksne)

Anbefalt dose av INVEGA for behandling av schizofreni hos voksne er 6 mg én gang daglig, gitt om morgenen. Innledende dosetitering er ikke nødvendig. Noen pasienter kan ha nytte av lavere eller høyere doser innen det anbefalte doseintervallet på 3 mg til 12 mg en gang daglig. Dersom dosejustering er indisert bør det kun skje etter klinisk revurdering. Når doseøkning er indisert anbefales økning á 3 mg/dag, og dette bør normalt foretas i intervaller på mer enn 5 dager.

Schizoaffektiv lidelse (voksne)

Anbefalt dose av INVEGA for behandling av schizoaffektiv lidelse hos voksne er 6 mg én gang daglig, gitt om morgenen. Innledende dosetitering er ikke nødvendig. Noen pasienter kan ha nytte av høyere doser innen det anbefalte doseintervallet på 6 mg til 12 mg en gang daglig. Dersom

dosejustering er indisert bør det kun skje etter klinisk revurdering. Når doseøkning er indisert anbefales økning á 3 mg/dag, og dette bør normalt foretas i intervaller på mer enn 4 dager.

Bytte til andre antipsykotiske legemidler

Data er ikke samlet inn systematisk for å dokumentere bytte fra INVEGA til andre antipsykotiske legemidler spesifikt. Pga. forskjellige farmakodynamiske og farmakokinetiske profiler blant antipsykotiske legemidler, er det nødvendig med klinisk oppfølging når medisinske vurderinger tilsier at det bør byttes til et annet antipsykotisk legemiddel.

Eldre

Doseringsanbefalinger for eldre pasienter med normal nyrefunksjon (≥ 80 ml/min) er de samme som for voksne med normal nyrefunksjon. Da eldre kan ha nedsatt nyrefunksjon, kan det imidlertid være nødvendig med dosejusteringer ut fra status for nyrefunksjon (se Nedsatt nyrefunksjon under). INVEGA bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens med risikofaktorer for slag (se pkt. 4.4). Sikkerhet og effekt av INVEGA er ikke undersøkt hos pasienter > 65 år med schizoaffektiv lidelse.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ettersom INVEGA ikke er undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør det utvises forsiktighet hos slike pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min), er anbefalt startdose 3 mg en gang daglig. Dosen kan økes til 6 mg en gang daglig avhengig av klinisk respons og toleranse.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 10 til < 50 ml/min) er anbefalt startdose INVEGA 3 mg annenhver dag. Dosen kan økes til 3 mg en gang daglig etter klinisk revurdering. Ettersom INVEGA ikke er undersøkt hos pasienter med kreatininclearance under 10 ml/min, anbefales ikke legemidlet til slike pasienter.

Pediatrisk populasjon

Schizofreni: Anbefalt startdose med INVEGA for behandling av schizofreni hos ungdom 15 år og eldre er 3 mg én gang daglig, administrert om morgenen.

Ungdom som veier < 51 kg: maksimalt anbefalt daglig dose med INVEGA er 6 mg.

Ungdom som veier ≥ 51 kg: maksimalt anbefalt daglig dose med INVEGA er 12 mg.

Dersom dosejustering er indisert bør det kun skje etter klinisk revurdering basert på pasientens individuelle behov. Når doseøkning er indisert anbefales økning á 3 mg/dag, og dette bør normalt foretas i intervaller på 5 dager eller mer. Sikkerhet og effekt av INVEGA hos ungdom i alderen 12 til 14 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Det er ikke relevant å bruke INVEGA hos barn under 12 år.

Schizoaffektiv lidelse: Sikkerhet og effekt av INVEGA hos pasienter i alderen 12 til 17 år for behandling av schizoaffektiv lidelse er ikke undersøkt eller fastslått. Det er ikke relevant å bruke INVEGA hos barn under 12 år.

Andre spesielle populasjoner

Det anbefales ikke dosejusteringer for INVEGA ut fra kjønn, rase eller røykestatus.

Administrasjonsmåte

INVEGA gis oralt. Det må svelges helt sammen med væske, og må ikke tygges, deles, eller knuses. Virkestoffet er omsluttet av et ikke-absorberbart skall som er designet for å frigjøre virkestoffet med

en kontrollert hastighet. Tablettskallet og uløselige kjernekomponenter elimineres fra kroppen. Pasienter trenger ikke å bekymre seg hvis de av og til merker noe som ligner på en tablett i avføringen.

Inntak av INVEGA bør standardiseres i forhold til matinntak (se pkt. 5.2). Pasienten bør instrueres til å alltid ta INVEGA fastende eller alltid ta det sammen med frokost. Han/hun bør ikke veksle mellom å ta det fastende eller sammen med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, ovenfor risperidon, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med schizoaffectiv lidelse behandlet med paliperidon må overvåkes nøye for mulig endring fra maniske til depressive symptomer.

QT-intervall

Det bør utvises forsiktighet når INVEGA forskrives til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller familiær disposisjon for QT-forlengelse, og ved samtidig bruk av andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet.

Malignt nevroleptikasyndrom

Malignt nevroleptikasyndrom (NMS), karakterisert ved hypertermi, muskelstivhet, autonom instabilitet, endret bevissthet og økte nivåer av serumkreatinfosfokinase, er rapportert etter bruk av paliperidon. Andre kliniske tegn kan være myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn eller symptomer som tyder på NMS, bør alle antipsykotika, inkl. INVEGA, seponeres.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Legemidler med dopaminreseptor antagonistiske egenskaper har blitt forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi, som er karakterisert ved rytmiske, ufrivillige bevegelser, hovedsakelig av tungen og/eller ansiktet. Hvis det oppstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør seponering av alle antipsykotika, inkl. INVEGA, vurderes.

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som får psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og paliperidon samtidig, da ekstrapyramidale symptomer kan oppstå ved justering av ett eller begge legemidler. Gradvis seponering av stimulantbehandling anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose

Tilfeller av leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose er rapportert med antipsykotika, inkludert INVEGA. Agranulocytose er rapportert svært sjelden (< 1/10 000 pasienter) etter markedsføring. Pasienter med en anamnese med klinisk signifikant lavt antall hvite blodceller (WBC) eller legemiddelindusert leukopeni/nøyтроpeni bør overvåkes de første behandlingsmånedene, og seponering av INVEGA bør vurderes ved første tegn på klinisk signifikant fall i WBC i fravær av andre årsaksfaktorer. Pasienter med klinisk signifikant nøyтроpeni bør overvåkes nøye for feber og andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles raskt dersom slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøyтроpeni (absolutt nøyтроfilitall < 1 x 10⁹/l) bør seponere INVEGA og få oppfølging av WBC til bedring inntreffer.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, diabetes mellitus og forverring av underliggende diabetes er rapportert ved behandling med paliperidon. I noen tilfeller er det rapportert en tidligere vektøkning som kan være en disponerende faktor. Sammenheng med ketoacidose og diabeteskoma er rapportert som henholdvis svært sjelden og sjelden. God klinisk oppfølging anbefales i samsvar med retningslinjer for antipsykotika. Pasienter som behandles med atypiske antipsykotika, inkludert INVEGA, bør

overvåkes for symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og svakhet), og pasienter med diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig for forverring av glukosekontroll.

Vektøkning

Signifikant vektøkning er rapportert ved bruk av INVEGA. Vekten bør sjekkes regelmessig.

Hyperprolaktinemi

Vevskulturstudier indikerer at cellevekst i humane brystsvulster kan stimuleres av prolaktin. Selv om det hittil ikke er påvist en klar sammenheng med bruk av antipsykotika i kliniske og epidemiologiske studier, anbefales forsiktighet hos pasienter med relevant anamnese. Paliperidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mulige prolaktinavhengige svulster.

Ortostatisk hypotensjon

Paliperidon kan, pga. den alfa-blokkerende aktiviteten, indusere ortostatisk hypotensjon hos noen pasienter. Basert på sammenslåtte data fra tre placebo-kontrollerte, 6-ukers studier med faste doser INVEGA (3, 6, 9 og 12 mg), ble ortostatisk hypotensjon rapportert hos 2,5 % av pasientene som fikk INVEGA, sammenlignet med 0,8 % av de som fikk placebo. INVEGA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt eller iskemi, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom eller tilstander som gjør pasienten tilbøyelig til å få hypotensjon (f.eks. dehydrering og hypovolemi).

Krampeanfall

INVEGA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tendens til krampeanfall, eller andre tilstander som potensielt senker terskelen for krampeanfall.

Risiko for gastrointestinal obstruksjon

INVEGA tablett er ikke formbar og endrer ikke fasong i nevneverdig grad i gastrointestinaltraktus. Den bør derfor vanligvis ikke gis til pasienter med alvorlig innsnevring i gastrointestinaltraktus (patologisk eller iatrogen) eller til pasienter med dysfagi eller betydelige problemer med å svelge tabletter. Ikke-formbare depotformuleringer av legemidler har i sjeldne tilfeller ført til obstruktive symptomer hos pasienter med kjente strikturer. Pga. at formuleringen er laget for å gi gradvis frigivelse av dosen, bør INVEGA bare brukes hos pasienter som kan svelge tablett hel.

Tilstander med redusert gastrointestinal passasjetid

Tilstander som fører til kortere gastrointestinal passasjetid, f.eks. sykdommer forbundet med kronisk, alvorlig diaré, kan føre til redusert absorpsjon av paliperidon.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen av paliperidon er forhøyet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering kan derfor være nødvendig hos noen av pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Ingen data er tilgjengelige for pasienter med en kreatininclearance under 10 ml/min. Paliperidon skal ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance under 10 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen data er tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av paliperidon hos slike pasienter.

Eldre pasienter med demens

INVEGA er ikke undersøkt hos eldre pasienter med demens. Erfaringene med risperidon anses som valide også for paliperidon.

Total dødelighet

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier hadde eldre pasienter med demens som ble behandlet med andre atypiske antipsykotika som risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin, økt mortalitetsrisiko sammenlignet med placebo. Blant de som fikk risperidon var mortaliteten 4 %, sammenlignet med 3,1 % for placebo.

Cerebrovaskulære bivirkninger

Det er observert ca. 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger i randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier hos demente som har fått noen atypiske antipsykotika som risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ukjent. INVEGA bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens med risikofaktorer for slag.

Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legemer

Leger bør foreta en nytte/risiko-vurdering når INVEGA forskrives til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy-legemer, da begge grupper kan ha økt risiko for malignt nevroleptikasyndrom og en økt sensitivitet for antipsykotika. Manifestering av denne økte sensitiviteten kan være forvirring, sløvheter, postural ustabilitet med hyppige fall og ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Antipsykotiske legemidler (inkludert risperidon) med α -adrenerg blokkerende effekt har blitt rapportert å indusere priapisme. Priapisme er også rapportert for paliperidon, den aktive metabolitten til risperidon, i forbindelse med bivirkningsovervåking i perioden etter lansering på markedet. Pasienter bør instrueres om å søke lege umiddelbart dersom priapismen ikke er gått tilbake innen 3-4 timer.

Regulering av kroppstemperatur

Forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kroppstemperaturen er blitt tilskrevet antipsykotiske legemidler. Egnede behandling er tilrådelig når INVEGA forskrives til pasienter med tilstander som kan føre til økt kroppstemperatur; f.eks. intensiv trening, eksponering for ekstrem varme, samtidig inntak av legemidler med antikolinerg aktivitet eller dehydrering.

Venøs tromboemboli

Tilfeller av venøs tromboemboli (VTE) er rapportert for antipsykotiske legemidler. Siden pasienter behandlet med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med INVEGA, og forebyggende tiltak iverksettes.

Antiemetisk effekt

En antiemetisk effekt ble observert i prekliniske studier med paliperidon. Hvis denne effekten oppstår hos mennesker, kan den maskere tegn og symptomer på tilstander som intestinal obstruksjon, Reyes syndrom, hjernesvulst og overdosering med visse legemidler.

Pediatrisk populasjon

Den sedative effekten av INVEGA skal overvåkes nøye hos denne populasjonen. En endring i administrasjonstidspunktet av INVEGA kan forbedre den sedative virkningen på pasienten.

På grunn av den potensielle effekten av forlenget hyperprolaktinemi på vekst og kjønnsmodning hos ungdom bør jevnlig klinisk evaluering av endokrinologisk status vurderes, inkludert måling av høyde, vekt, kjønnsmodning, overvåking av menstruell funksjon og andre potensielle prolaktinrelaterte effekter.

Under behandling med INVEGA skal det også gjennomføres jevnlig undersøkelser for ekstrapyramidale symptomer og andre bevegesleslidelser.

For spesifikke doseringsanbefalinger hos den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Perioperativt atonisk irissyndrom

Perioperativt atonisk irissyndrom (IFIS) er observert under kataraktkirurgi hos pasienter behandlet med legemidler med alfa 1a-adrenerge antagonistiske effekter, som INVEGA (se pkt. 4.8).

IFIS kan øke faren for komplikasjoner i øyet under og etter operasjonen. Den opererende oftamologen må underrettes om nåværende eller tidligere bruk av legemidler med alfa 1a-adrenerge antagonistiske effekter før operasjonen. Den potensielle fordelene ved å stoppe den alfa 1-blokkerende behandlingen

før en kataraktoperasjon er ikke fastslått og må veies opp mot risikoen ved å stoppe den antipsykotiske behandlingen.

Hjelpestoffer

Laktoseinnhold (gjelder kun 3 mg tabletter)

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av INVEGA sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, for eksempel klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, noen andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin).

INVEGAs potensiale til å påvirke andre legemidler

Det forventes ikke at paliperidon fører til farmakokinetiske interaksjoner av klinisk betydning med legemidler som metaboliseres av cytokrom P-450 isozymer. *In vitro*-studier indikerer at paliperidon ikke inducerer CYP1A2-aktivitet.

Gitt den primære effekten av paliperidon på sentralnervesystemet (se pkt. 4.8), bør INVEGA brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralvirkende legemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater etc., eller alkohol.

Paliperidon kan motvirke effekten av levodopa og andre dopaminagonister. Hvis denne kombinasjonen er nødvendig, særlig i sluttstadiet av Parkinsons sykdom, bør den laveste dosen av hver behandling forskrives.

Pga. dens potensiale til å inducere ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4) kan en additiv effekt sees når INVEGA gis samtidig med andre terapeutiske midler med samme potensiale, f.eks. andre antipsykotika, trisykliske antidepressiva.

Forsiktighet bør utvises dersom paliperidon kombineres med andre legemidler som er kjent for å redusere terskelen for krampeanfall (f.eks. fenotiaziner eller butyfenoner, klozapin, trisykliske antidepressiva eller SSRIer, tramadol, meflokin etc.).

Det er ikke utført noen interaksjonsstudie mellom INVEGA og litium, men en farmakokinetisk interaksjon er lite sannsynlig.

INVEGA 12 mg én gang daglig gitt samtidig med divalproeks-natrium depottabletter (500 mg til 2 000 mg én gang daglig) påvirket ikke steady state farmakokinetikken til valproat. Samtidig administrering av INVEGA og divalproeks-natrium depottabletter økte eksponeringen overfor paliperidon (se nedenfor).

Andre legemidlers potensiale til å påvirke INVEGA

In vitro-studier indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt involvert i paliperidonmetabolisme, men det er ingen indikasjoner på at disse isoenzymene spiller noen betydelig rolle for metabolismen av paliperidon *in vitro* eller *in vivo*. Samtidig administrering av INVEGA og paroksetin, en potensiell CYP2D6-hemmer, viste ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til paliperidon. *In vitro* studier har vist at paliperidon er et P-glykoprotein (P-gp) substrat.

Samtidig administrering av INVEGA én gang daglig med karbamazepin 200 mg to ganger daglig forårsaket en reduksjon på ca 37 % i gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC for paliperidon ved steady-state. Denne reduksjonen skyldes i stor grad en 35 % økning i renal clearance for paliperidon, sannsynligvis som et resultat av induksjon av renal P-gp fra karbamazepin. En mindre reduksjon i mengde virkestoff utskilt i urin tyder på at det var liten effekt på CYP metabolisme eller biotilgjengelighet av paliperidon under samtidig administrering av karbamazepin. Større reduksjon i plasmakonsentrasjonen av paliperidon kan forekomme med høyere doser av karbamazepin. Ved oppstart av karbamazepin bør dosen av INVEGA revurderes og økes om nødvendig. Motsatt, ved seponering av karbamazepin bør dosen av Invega revurderes og reduseres om nødvendig. Det tar 2-3 uker å oppnå fullstendig induksjon, og etter seponering av induser går effekten over i løpet av en tilsvarende periode. Andre legemidler eller urter som er indukere, f.eks. rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan ha liknende effekter på paliperidon.

Legemidler som påvirker gastrointestinal passasjetid kan påvirke absorpsjonen av paliperidon, f.eks. metoklopramid.

Samtidig administrering av en enkeltdose av INVEGA 12 mg og divalproeksatrium depottabletter (to 500 mg tabletter én gang daglig) resulterte i en økning på omtrent 50 % i $C_{\max}$ og AUC av paliperidon. Dosereduksjon av INVEGA bør vurderes etter klinisk vurdering når INVEGA gis samtidig med valproat.

Samtidig bruk av INVEGA og risperidon

Samtidig bruk av INVEGA og oral risperidon er ikke anbefalt fordi paliperidon er den aktive metabolitten av risperidon, og kombinasjonen av de to kan føre til additiv paliperidoneksponering.

Samtidig bruk av INVEGA og psykostimulantia

Kombinert bruk av psykostimulantia (f.eks. metylfenidat) og paliperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer ved endring av én eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data vedrørende bruk av paliperidon hos gravide.

Paliperidon var ikke teratogent i dyrestudier, men andre typer reproduksjonstoksitasitet ble observert (se pkt. 5.3). Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert paliperidon) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye. INVEGA bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke anses som helt nødvendig. Hvis seponering under graviditet er nødvendig, bør det ikke gjøres plutselig.

Amming

Når en ammende mor får terapeutiske doser paliperidon, vil paliperidon utskilles i brystmelk i en slik grad at det diende barnet sannsynligvis påvirkes. INVEGA bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Ingen relevante effekter er sett i de prekliniske studiene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av potensielle effekter på nervesystem og syn (se pkt. 4.8), kan paliperidon ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør derfor rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner før det er kjent hvordan de reagerer på INVEGA.

4.8 Bivirkninger

Voksne

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier med voksne var hodepine, søvnløshet, sløvhhet/søvnighet, parkinsonisme, akatysi, takykardi, tremor, dystoni, øvre luftveisinfeksjon, angst, svimmelhet, vektøkning, kvalme, agitasjon, forstoppelse, oppkast, fatigue, depresjon, dyspepsi, diaré, munntørrehet, tannpine, smerter i muskler og skjelett, hypertensjon, asteni, rygg smerter, QT-forlengelse i elektrokardiogram og hoste.

De bivirkningene som tilsynelatende var doserelaterte var hodepine, sløvhhet/søvnighet, parkinsonisme, akatysi, takykardi, dystoni, svimmelhet, tremor, øvre luftveisinfeksjon, dyspepsi og smerter i muskler og skjelett.

I studiene av schizoaffectiv lidelse, opplevde en større andel av forsøkspersonene bivirkninger i den INVEGA-gruppen som fikk samtidig behandling med et antidepressivt middel eller et stemningsstabiliserende legemiddel, sammenlignet med de forsøkspersonene som kun ble behandlet med INVEGA.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble rapportert hos pasienter i kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring av paliperidon, etter frekvenskategori anslått i kliniske studier med INVEGA hos voksne. Følgende begreper og frekvenser er brukt: *svært vanlige* ($\geq 1/10$), *vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *mindre vanlige* ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), *sjeldne* ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), *svært sjeldne* ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Bivirkning				
	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksjoner og parasittære sykdommer		bronkitt, infeksjon i øvre luftveier, sinusitt, urinveisinfeksjon, influensa	pneumoni, luftveisinfeksjon, cystitt, øreinfeksjon, tonsillitt	øyeinfeksjon, onykomykose, celulitt, acarodermatitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			redusert antall hvite blodceller, trombocytopeni, anemi, redusert hematokritt	agranulocytose ^c , nøytropeni, økt eosinofiltall	
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			hyperprolaktinemi ^a	utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon ^c , glukose i urinen	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		vektøkning, økt appetitt, nedsatt appetitt	diabetes mellitus ^d , hyperglykemi, økt midjemål, anoreksi, økte triglyserider i blod	vannforgiftning, diabetisk ketoacidose ^c , hypoglykemi, polydipsi, økt blodkolesterol	Hyperinsulinemi
Psykiatriske lidelser	søvnløshet ^c	mani, agitasjon, depresjon, angst	søvnlidelse, forvirringstilstand, redusert libido, anorgasmi, nervøsitet, mareritt	katatoni, somnambulisme, avstumpet affekt ^c	

Nevrologiske sykdommer	parkinsonisme ^b , akatisi ^b , sløvhet/søvnighet, hodepine	dystoni ^b , svimmelhet, dyskinesi ^b , tremor ^b	tardiv dyskinesi, kramper ^c , synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypestesi, parestesi	nevroleptisk malignt syndrom, cerebral iskemi, manglende respons på stimuli ^c , tap av bevissthet, redusert bevissthetsnivå ^c , diabeteskoma ^c , balanseforstyrrelse, koordinasjonsforstyrrelse, hodeskjelving ^c	
Øyesykdommer		tåkesyn	fotofobi, konjunktivitt, tørre øyne	glaukom, øyebevegelsesforstyrrelse ^c , øyerulling ^c , økt tåreproduksjon, okulær hyperemi	
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo, tinnitus, øresmerter		
Hjertesykdommer		atrioventrikulær blokk, ledningsforstyrrelse, QT-forlengelse i EKG, bradykardi, takykardi,	sinusarrytmier, unormalt EKG, palpitasjon	atrieflimmer, postural ortostatisk takykardisyndrom ^c	
Karsykdommer		ortostatisk hypotensjon, hypertensjon	hypotensjon	lungeemboli, venetrombose, iskemi, rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		faryngolaryngeale smerter, hoste, nesetetthet	dyspné, hvesing, epistakse	Søvnapnésyndrom, hyperventilering, aspirasjons-pneumoni, tette luftveier, dysfoni	tette lunger
Gastrointestinale sykdommer		magesmerter, mageubehag, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspepsi, munntørrehet, tannpine	hoven tunge, gastroenteritt, dysfagi, flatulens	pankreatitt ^c , tarmobstruksjon, ileus, fekal inkontinens, fekalom ^c , cheilitt	
Sykdommer i lever og galleveier		økte transaminaser	økt gammaglutamyltransferase, økte leverenzymmer	gulsott	
Hud og underhudssykdommer		kløe, utslett	urticaria, alopeci, eksem, akne	angioødem, legemiddelutslett ^c , hyperkeratose, tørr hud, erytem, hudmisfarging, seboreisk eksem, flass	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		smerter i muskler og skjelett, ryggsmertor, artralgi	økt kreatinkinase i blod, muskelspasmer, leddstivhet, leddhevelse, muskelsvakheter, nakkesmerter	rabdomyolyse ^c , unormal kroppsholdning ^c	
Sykdommer i nyre og urinveier			urininkontinens, pollakiuri, urinretensjon, dysuri		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser				abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6) ^c	

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		amenoré	erekttil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse, menstruasjonsforstyrrelse ^c , galaktoré, seksualforstyrrelse, smerter i brystene, ubehag i brystene	priapisme ^c , forsinket menstruasjon ^c , gynekomasti, brystsprenge, brystforstørrelse ^c , brystsekresjon, vaginal utflod	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		feber, asteni, tretthet	ansiktsødem, ødem ^c , frysninger, økt kroppstemperatur, unormalt ganglag, tørste, brystmerter, ubehag i brystet, sykdomsfølelse	hypotermi ^c , redusert kroppstemperatur ^c , abstinenssyndrom ^c , indurasjon ^c	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			fall		

^a Se "Hyperprolaktinemi" nedenfor.

^b Se "Ekstrapyramidale symptomer" nedenfor.

^c Ikke observert i kliniske studier med INVEGA, men observert etter markedsføring av paliperidon.

^d I placebokontrollerte pivotale studier ble diabetes mellitus rapportert hos 0,05 % av de INVEGA-behandlede forsøkspersonene sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Total forekomst i alle kliniske studier var 0,14 % hos alle INVEGA-behandlede forsøkspersoner.

^e **Søvnløshet omfatter:** innsovningsvansker, intermedier søvnløshet. **Kramper omfatter:** grand mal-kramper. **Ødem omfatter:** generalisert ødem, perifert ødem, pitting ødem. **Menstruasjonsforstyrrelse omfatter:** uregelmessig menstruasjon, oligomenoré.

Bivirkninger registrert med risperidonformuleringer

Paliperidon er den aktive metabolitten til risperidon, og derfor er bivirkningsprofilene til disse forbindelsene (inkludert orale og injiserbare formuleringer) relevante for hverandre. I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er følgende bivirkninger registrert ved bruk av risperidonpreparater, og kan forventes å oppstå med INVEGA.

Psykiatriske lidelser: søvnrelatert spiseforstyrrelse

Nevrologiske sykdommer: cerebrovaskulær sykdom

Øyesykdommer: atonisk irissyndrom (perioperativt)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: ralling

Hud og underhudssykdommer: Stevens-Johnson syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Kliniske studier ved schizofreni viste ingen forskjell mellom placebo og 3 og 6 mg doser av INVEGA. Doseavhengig EPS ble sett for de to høyeste dosene av INVEGA (9 og 12 mg). I studiene av schizoaffektiv lidelse, ble EPS-forekomsten i alle dosegrupper observert å være høyere enn ved placebo, men uten noen klar sammenheng med dosestørrelse.

EPS ble brukt som en samlebetegnelse på følgende hendelser som ble analysert samlet: Parkinsonisme (inkluderer hypersekresjon av spytt, muskel- skjelettstivhet parkinsonisme, sikling, tannhjuls-rigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansikt, muskelknuter, akinesi, nakkestivhet, muskelstivhet, parkinsons gange og unormal glabellar refleks, parkinsonistisk hviletremor), akatisi (inkluderer akatisi, rastløshet, hyperkinesi og rastløse ben), dyskinesi (dyskinesi, muskelrykninger, koreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (inkluderer dystoni, hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelsammentrekninger, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyrasjon, tungeparalyse, facial spasme, laryngospasme, myotoni, opisthotonus, orofaryngeal spasme, pleurothotonus, tungespasme og trismus), og tremor. Det må bemerkes at et bredere spektrum av symptomer er inkludert som ikke nødvendigvis har en ekstrapyramidal opprinnelse.

Vektøkning

I kliniske studier ved schizofreni, ble pasientene som oppfylte vektøkningsskriteriet på $\geq 7\%$ kroppsvekt, sammenlignet. INVEGA 3 mg og 6 mg og placebo viste lik forekomst av vektøkning, mens INVEGA 9 mg og 12 mg ga høyere forekomst av vektøkning sammenliknet med placebo.

I kliniske studier ved schizoaffectiv lidelse hadde en høyere prosentandel av de INVEGA-behandlede forsøkspersonene (5 %) en økning av kroppsvekten på $\geq 7\%$ sammenlignet med placebo-behandlede forsøkspersoner (1 %). I studien som undersøkte to dosegrupper (se pkt. 5.1) var det en økning på $\geq 7\%$ i kroppsvekt hos 3 % i den lavere dosegruppen (3-6 mg), 7 % i den høyere dosegruppen (9-12 mg) og 1 % i placebogruppen.

Hyperprolaktinemi

Økning av serumprolaktin ble observert hos 67 % av pasientene som fikk INVEGA i kliniske studier ved schizofreni. Bivirkninger som kan tyde på økning i prolaktinnivå (for eksempel amenoré, galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser og gynekomasti) ble imidlertid rapportert hos totalt 2 % av pasientene. Maksimal gjennomsnittlig økning av serumprolaktinkonsentrasjonen ble som regel observert på behandlingens dag 15, men verdiene var fortsatt høyere enn utgangsverdien ved studiens endepunkt.

Klasseeffekter

QT-forlengelse, ventrikkelarytmier (ventrikkelfibrillasjon, ventrikkeltakykardi), plutselig uforklarlig død, hjertestans og Torsades des pointes kan forekomme med antipsykotika. Tilfeller av venøs tromboemboli, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose, er rapportert for antipsykotiske legemidler. Frekvens er ukjent.

Paliperidon er den aktive metabolitten av risperidon. Sikkerhetsprofilen for risperidon kan være relevant.

Eldre

I en studie gjennomført hos eldre pasienter med schizofreni er sikkerhetsprofilen sammenlignbar med den som er funnet for yngre pasienter. INVEGA er ikke undersøkt hos eldre pasienter med demens. Økt risiko for død og cerebrovaskulære hendelser har blitt rapportert i kliniske studier med noen andre atypiske antipsykotika (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I én korttidsstudie og to langtidsstudier med paliperidon depottabletter med ungdom 12 år og eldre med schizofreni var den helhetlige sikkerhetsprofilen tilsvarende den som ses hos voksne. I den samlede populasjonen med ungdom med schizofreni (12 år og eldre, N=545) som ble eksponert for INVEGA, var frekvens og type bivirkninger tilsvarende som hos voksne bortsett fra følgende bivirkninger som ble oftere rapportert hos ungdom som mottok INVEGA enn hos voksne som mottok INVEGA (og oftere enn placebo): sedasjon/søvnighet, parkinsonisme, vektøkning, øvre luftveisinfeksjon, akatisi og tremor ble rapportert som svært vanlige ($\geq 1/10$) hos ungdom; smerter i buken, galaktoré, gynekomasti, akne, dysartria, gastroenteritt, epistakse, øreinfeksjon, økte triglyserider i blod og vertigo ble rapportert som vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos ungdom.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I den placebokontrollerte, korttidsstudien med fast dose hos ungdom var forekomsten av EPS høyere enn med placebo for alle doser med INVEGA med en økt frekvens av EPS ved høyere doser. EPS var mer vanlig hos ungdom enn hos voksne for hver INVEGA dose, på tvers av alle ungdomsstudiene.

Vektøkning

I den placebokontrollerte, korttidsstudien med fast dose hos ungdom, hadde en høyere andel av INVEGA-behandlede pasienter (6-19 % avhengig av dose) en økning i kroppsvekt på $\geq 7\%$ sammenlignet med placebo-behandlede pasienter (2 %). Det var ikke noe klart doseforhold. I den

2-årige langtidsstudien rapporterte pasienter som ble eksponert for INVEGA, i både den dobbeltblinde og den åpne studien, en beskjedne økning i kroppsvekt (4.9 kg).

Hos ungdom skal en økning i kroppsvekt vurderes mot det som kan forventes med normal vekst.

Prolaktin

I den opptil 2-årige, åpne behandlingsstudien av INVEGA hos ungdom med schizofreni, forekom forhøyede prolaktinnivåer i serum hos 48 % av kvinner og 60 % av menn. Bivirkninger som kan antyde en økning i prolaktinnivåene (f.eks. amenoré, galaktoré, menstruasjonsforstyrrelse, gynekomasti) ble rapportert hos totalt 9,3 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Forventede tegn og symptomer er generelt de som oppstår ved en økning i de farmakologiske effektene av paliperidon, dvs. søvnighet og sløvhets, takykardi og hypotensjon, QT-forlengelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikulær fibrillering er rapportert i forbindelse med overdose. Ved akutt overdosering bør det vurderes om flere legemidler kan være innblandet.

Ved vurdering av behandlingsbehov og oppfølging bør det tas hensyn til den langsomme frigjøringen av virkestoffet. Det finnes ingen spesiell antidot mot paliperidon. Generelle støttetiltak bør benyttes. Etabler og oppretthold frie luftveier, og sørg for tilstrekkelig oksygen og ventilering. Kardiovaskulær overvåking bør igangsettes straks og bør inkludere kontinuerlig opptak av elektrokardiogram i tilfelle arrytmier. Hypotensjon og sirkulatorisk kollaps bør behandles på egnet måte, som med intravenøs væske og/eller sympatomimetika. Administrering av aktivert kull sammen med laksantia bør vurderes. Hvis det oppstår sterke ekstrapyramidale symptomer, bør antikolinergika administreres. Pasienten bør overvåkes og følges opp nøye helt til han/hun kommer seg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

INVEGA inneholder en racemisk blanding av (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon blokkerer selektivt monoamineffekter og har andre farmakologiske egenskaper enn tradisjonelle nevroleptika. Paliperidon er sterkt bundet til serotonerge 5-HT₂- og dopaminerge D₂-reseptorer. Paliperidon blokkerer også alfa₁-adrenerge reseptorer og blokkerer i mindre grad H₁-histaminerge og alfa₂-adrenerge reseptorer. (+)- og (-)-enantiomerene av paliperidon har kvalitativt og kvantitativt sammenlignbar farmakologisk aktivitet.

Paliperidon er ikke bundet til kolinerge reseptorer. Til tross for at paliperidon er en sterk D₂-antagonist, som antas å lindre de positive symptomene på schizofreni, fører det til mindre katalepsi og reduserer motorfunksjoner i mindre grad enn tradisjonelle nevroleptika. Dominerende sentral serotonin antagonisme kan redusere paliperidons tendens til å forårsake ekstrapyramidale bivirkninger.

Klinisk effekt

Schizofreni

Effekten av INVEGA i behandlingen av schizofreni ble dokumentert hos pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni i tre multisenter, placebo-kontrollerte, dobbelt-blinde studier med 6-ukers varighet. INVEGA-dosen, som var forskjellig i de tre studiene, varierte fra 3 til 15 mg en gang daglig. Det primære effektendepunktet var definert som en reduksjon i total PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) -score, som vist i tabellen nedenfor. PANSS er et validert flerpunkts rating instrument som består av fem kategorier for å evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/opprørhet og angst/depresjon. Alle undersøkte doser av INVEGA skilte seg ut fra placebo på dag 4 ($p < 0,05$). Forhåndsdefinerte sekundære endepunkter omfattet PSP (Personal and Social Performance) -skala og CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) -skala. INVEGA var bedre enn placebo på PSP og CGI-S i alle tre studiene. Effekten ble også vurdert ved beregning av behandlingsrespons (definert som reduksjon i PANSS totalscore $\geq 30\%$) som et sekundært endepunkt.\

Schizofrenistudier: Totalscore på PANSS (Positiv and Negativ Syndrome Scale) for Schizofreni (PANSS) - endring fra utgangsverdien til endepunktet - LOCF for studiene R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305: Intent-to-Treat analysesett					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303 Gjennomsnittlig utgangsverdi (SD) Gjennomsnittlig endring (SD) P-verdi (vs, Placebo) Forskjell på LS gjennomsnitt (SE)	(N = 126) 94,1 (10,74) -4,1 (23,16)		(N = 123) 94,3 (10,48) -17,9 (22,23) < 0,001 -13,7 (2,63)	(N = 122) 93,2 (11,90) -17,2 (20,23) < 0,001 -13,5 (2,63)	(N = 129) 94,6 (10,98) -23,3 (20,12) < 0,001 -18,9 (2,60)
R076477-SCH-304 Gjennomsnittlig utgangsverdi (SD) Gjennomsnittlig endring (SD) P-verdi (vs, Placebo) Forskjell på LS gjennomsnitt (SE)	(N = 105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N = 111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N = 111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) < 0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Gjennomsnittlig utgangsverdi (SD) Gjennomsnittlig endring (SD) P-verdi (vs, Placebo) Forskjell på LS gjennomsnitt (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)	

Merk: Negativ endring i score indikerer forbedring. En aktiv kontroll var inkludert i alle 3 studier (olanzapin med en dose på 10 mg). LOCF = "last observation carried forward". PANSS versjon 1-7 ble benyttet. En 15 mg dose ble også inkludert i studie R076477-SCH-305, men resultatene er ikke presentert da dette er over den maksimalt anbefalte daglige dosen på 12 mg.

Schizofrenistudier: Andel av forsøkspersoner med responderstatus ved LOCF endepunkt Studie R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305: Intent-to-Treat analysesett					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Responder, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Non-responder, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-verdi (vs Placebo)	--		< 0,001	0,001	< 0,001

R076477-SCH-304				
N	105		110	111
Responder, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)	57 (51,4)
Non-responder, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)	54 (48,6)
P-verdi (vs Placebo)	--		0,025	0,012
R076477-SCH-305				
N	120	123		123
Responder, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)
Non-responder, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)
P-verdi (vs Placebo)	--	0,001		< 0,001

I en langtidsstudie designet for å vurdere vedlikehold av effekt, hadde INVEGA en signifikant bedre effekt på kontroll av symptomer og utsettelse av tilbakefall av schizofreni sammenlignet med placebo. Etter å ha blitt behandlet for en akutt episode i 6 uker og deretter stabilisert i 8 uker med INVEGA (doser fra 3 til 15 mg en gang daglig), ble pasientene randomisert dobbelt-blindt til å fortsette på INVEGA eller på placebo til de opplevde tilbakefall av schizofrenisymptomer. Studien ble stoppet tidlig av effektårsaker, fordi man fant en signifikant lengre tid til tilbakefall hos pasienter som fikk INVEGA sammenlignet med placebo ($p=0,0053$).

Schizoaffektiv lidelse

Effekten til INVEGA i den akutte behandlingen av psykotiske eller maniske symptomer ved schizoaffektiv lidelse ble etablert i to placebokontrollerte, 6-ukers studier hos voksne, ikke eldre, forsøkspersoner. Inkluderte forsøkspersoner 1) oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizoaffektiv lidelse, bekreftet ved det strukturerte kliniske intervjuet for DSM-IV-lidelser, 2) hadde en positiv og negativ syndromskala (PANSS) totalscore på minst 60, og 3) hadde fremtredende stemningssymptomer bekreftet av et score på minst 16 på YMRS (Young Mania Rating Scale) og/eller HAM-D 21 (Hamilton Rating Scale for Depression). Populasjonen inkluderte forsøkspersoner med schizoaffektiv bipolare og depressive typer. I den ene av disse studiene ble effekten vurdert i 211 forsøkspersoner som fikk fleksible doser av INVEGA (3-12 mg én gang daglig). I den andre studien ble effekten vurdert i 203 forsøkspersoner som ble tilordnet ett av to dosenivåer av INVEGA: 6 mg med muligheten til å redusere til 3 mg ($n = 105$) eller 12 mg med muligheten til å redusere til 9 mg ($n = 98$) én gang daglig. Begge studiene inkluderte forsøkspersoner som fikk INVEGA enten som monoterapi eller i kombinasjon med stemningsstabiliserende legemidler og/eller antidepressive legemidler. Doseringen var om morgenen uten hensyn til måltider. Effekten ble evaluert ved bruk av PANSS.

INVEGA-gruppen i den fleksible dosestudien (dose mellom 3 og 12 mg/dag, gjennomsnittlig modal dose på 8,6 mg/dag) og den høyeste INVEGA-dosegruppen i 2-dosenivåstudien (12 mg/dag med mulighet til å redusere til 9 mg/dag) var begge signifikant bedre enn placebo målt ved PANSS. I den laveste dosegruppen i 2-dosenivåstudien (6 mg/dag med mulighet til å redusere til 3 mg/dag), var INVEGA ikke signifikant forskjellig fra placebo målt ved PANSS etter 6 uker. Kun få forsøkspersoner mottok dosen på 3 mg i begge studiene, og effekten av denne dosen kunne ikke etableres. Statistisk signifikante forbedringer i maniske symptomer målt ved YMRS (sekundær effekt-skala) ble observert hos pasienter i studien med fleksible doser og i den høyeste INVEGA-dosegruppen i 2-dosenivåstudien.

Ved å slå sammen resultatene fra begge studiene (sammenslått studie-data), forbedret INVEGA de psykotiske og maniske symptomene ved schizoaffektiv lidelse ved endepunkt sammenlignet med placebo når INVEGA ble gitt som monoterapi eller i kombinasjon med stemningsstabiliserende legemidler og/eller antidepressive legemidler. Generelt sett var imidlertid størrelsen på effekten i henhold til PANSS og YMRS som ble observert på monoterapi større enn den som ble observert med samtidige antidepressive legemidler og/eller stemningsstabiliserende legemidler. Dessuten, i den sammenslåtte populasjonen var INVEGA ikke effektiv for pasienter som mottok samtidige stemningsstabiliserende legemidler og antidepressive legemidler i henhold til de psykotiske symptomene, men denne populasjonen var liten (30 respondere i paliperidongruppen og 20 respondere i placebogruppen). I tillegg, i studie SCA-3001 i ITT-populasjonen var effekten på psykotiske symptomer målt av PANSS helt klart mindre tydelig, og nådde ikke statistisk signifikans for pasienter

som mottok samtidige stemningsstabiliserende og/eller antidepressive legemidler. En effekt av INVEGA på depressive symptomer ble ikke demonstrert i disse studiene, men er demonstrert i en langtidsstudie med den langtidsvirkende injeksjonsformuleringen av paliperidon (beskrevet lenger nede i dette punktet).

En undersøkelse av undergrupper i pasientpopulasjonene viste ingen forskjell i respons på bakgrunn av kjønn, alder eller geografisk region. Det var ikke tilstrekkelig med data til å undersøke effekter basert på rase. Effekten ble også evaluert ved beregning av behandlingsrespons (definert som reduksjon i PANSS totalscore ≥ 30 % og CGI-C-score ≤ 2) som et sekundært endepunkt.

Studier av schizoaffektiv lidelse: Parameter for primær effekt, PANSS totalscoreendring fra studiene R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat analysesett				
	Placebo	INVEGA Lavere dose (3-6 mg)	INVEGA Høyere dose (9-12 mg)	INVEGA Fleksibel dose (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Gjennomsnittlig utgangsverdi (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0) -27,4 (22,1)	92,7 (12,6) -30,6 (19,1)	
Gjennomsnittlig endring (SD)	-21,7 (21,4)	0,187 -3,6 (2,7)	0,003 -8,3 (2,8)	
P-verdi (vs. Placebo)				
Diff. av LS gj.snitt (SE)				
R076477-SCA-3002	(N = 93)			(N = 211)
Gjennomsnittlig utgangsverdi (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5) -20,0 (20,23)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-10,8 (18,7)			< 0,001 -13,5 (2,63)
P-verdi (vs. Placebo)				
Diff. av LS gj.snitt (SE)				

Merk: Negativ endring i score indikerer forbedring. LOCF = last observation carried forward.

Studier av schizoaffektiv lidelse: Parameter for sekundær effekt, Andel forsøkspersoner med responderstatus ved LOCF endepunkt: Studiene R076477-SCA-3001 og R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat analysesett				
	Placebo	INVEGA Lavere dose (3-6 mg)	INVEGA Høyere dose (9-12 mg)	INVEGA Fleksibel dose (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-responder, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-verdi (vs Placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-responder, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-verdi (vs Placebo)	--			0,046
Respons definert som reduksjon fra utgangsnivå i PANSS totalscore ≥ 30 % og CGI-C-score ≤ 2				

I en langtidsstudie designet for å vurdere opprettholdelse av effekt, var den langtidsvirkende injeksjonsformuleringen av paliperidon signifikant mer effektiv enn placebo med hensyn til å opprettholde symptomkontroll og forsinke tilbakefall av psykotiske, maniske og depressive symptomer ved schizoaffektiv lidelse. Etter vellykket behandling for en akutt psykotisk episode eller humørepisode i 13 uker og stabilisering i ytterligere 12 uker med den langtidsvirkende injeksjonsformuleringen av paliperidon (doser fra 50 til 150 mg), ble pasienter randomisert til en 15 måneders dobbeltblindet studieperiode med tilbakefallprofylakse hvor de fortsatte med den langtidsvirkende injeksjonsformuleringen av paliperidon eller med placebo til de fikk et tilbakefall av schizoaffective symptomer. Studien viste signifikant lengre tid til tilbakefall hos pasienter behandlet

med den langtidsvirkende injeksjonsformuleringen av paliperidon sammenlignet med placebo ($p < 0,001$).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INVEGA i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandlingen av schizoaffective lidelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Effekten av INVEGA ved behandling av schizofreni hos ungdom mellom 12 og 14 år har ikke blitt fastslått.

Effekten av INVEGA hos pasientgruppen ungdom med schizofreni (INVEGA N=149, placebo N=51) ble studert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert 6 uker lang studie med en vektbasert behandlingsgruppe som fikk fast dose innen en doseskala på 1,5 mg/dag til 12 mg/dag. Pasientene var i alderen 12-17 år og møtte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. Effekten ble evaluert ved bruk av PANSS. Denne studien viste effekten av INVEGA hos medium dosegruppen hos pasientgruppen ungdom med schizofreni. Sekundære analyser etter dose viste effekten av 3 mg, 6 mg og 12 mg gitt én gang daglig.

Studie av schizofreni hos ungdom: R076477-PSZ-3001: 6-ukers, fast dose, placebokontrollert Intent-to-Treat analysesett. Endring i LOCF-endeppunkt fra baseline				
	Placebo N = 51	INVEGA Lavere dose 1,5 mg N = 54	INVEGA Medium dose 3 eller 6 mg* N = 48	INVEGA Høyere dose 6 eller 12 mg** N = 47
Endring i PANSS-score				
Gjennomsnittlig baseline (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-verdi (vs. placebo)		0,508	0,006	0,086
Diff. av LS gj.snitt (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Responderanalyse				
Responder, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-responder, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-verdi (vs. placebo)		0,479	0,001	0,043
Respons definert som en reduksjon fra utgangsnivå i PANSS totalscore ≥ 20 % Merk: Negativ endring i score indikerer forbedring. LOCF = last observation carried forward.				

*Medium dosegruppe: 3 mg for pasienter < 51 kg, 6 mg for pasienter > 51 kg

**Høyere dosegruppe: 6 mg for pasienter < 51 kg, 12 mg for pasienter > 51 kg

Effekten av INVEGA over et fleksibelt doseområde på 3 mg/dag til 9 mg/dag hos pasientgruppen ungdom (12 år og eldre) med schizofreni (INVEGA N=112, aripiprazol N=114) ble også evaluert i en randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie som inkluderte en 8-ukers dobbeltblind akutfase og en 18-ukers dobbeltblind vedlikeholdsfas. PANSS totalscoreendring fra baseline til uke 8 og uke 26 var numerisk tilsvarende mellom INVEGA og aripiprazol behandlingsgruppene. I tillegg var forskjellen i prosentandelen av pasienter som viste en ≥ 20 % forbedring i PANSS totalscore ved uke 26 numerisk tilsvarende mellom de to behandlingsgruppene.

Studie av schizofreni hos ungdom: R076477-PSZ-3003: 26-uker, fleksibel dose, aktivt kontrollert Intent-to-Treat analysesett. Endring i LOCF-endeppunkt fra baseline		
	INVEGA 3-9 mg N = 112	Aripiprazole 5-15 mg N = 114
Endring i PANSS-score 8 uker, akutt endepunkt		
Gjennomsnittlig baseline (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-verdi (vs. aripiprazol)	0,935	
Diff. av LS gj.snitt (SE)	0,1 (1,83)	
Endring i PANSS-score 26 uker endepunkt		

Gjennomsnittlig baseline (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gjennomsnittlig endring (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-verdi (vs. aripiprazol)	0,877	
Diff. av LS gj.snitt (SE)	-0,3 (2,20)	
Responderanalyse		
26 uker endepunkt		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-verdi (vs. aripiprazol)	0,444	
Respons definert som en reduksjon fra utgangsnivå i PANSS totalscore ≥ 20 %		
Merk: Negativ endring i score indikerer forbedring. LOCF = last observation carried forward.		

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til paliperidon etter administrering av INVEGA er doseproporsjonale innen det tilgjengelige doseområdet.

Absorpsjon

Etter en enkeltdose viser INVEGA en gradvis økende frigjøringshastighet, som fører til at plasmakonsentrasjonen av paliperidon øker jevnt til maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) ca. 24 timer etter dosering. Ved dosering av INVEGA en gang daglig, oppnås steady-state konsentrasjon av paliperidon 4-5 dager etter dosering hos de fleste individer.

Paliperidon er den aktive metabolitten av risperidon. Frigjøringsegenskapene til INVEGA fører til minimale topp-bunn variasjoner sammenlignet med de som har blitt observert for risperidon med umiddelbar frigjøring (variasjonsindeks 38 % versus 125 %).

Absolutt oral biotilgjengelighet av paliperidon etter inntak av INVEGA er 28 % (90 % KI på 23--33 %).

Administrering av paliperidon depottabletter sammen med et måltid med standardisert høyt fett- og kaloriinnhold, øker C_{max} og AUC for paliperidon med opptil 50-60 % sammenlignet med inntak i fastende tilstand.

Distribusjon

Paliperidon distribueres hurtig. Tilsynelatende distribusjonsvolum er 487 l. Paliperidons plasmaproteinbinding er 74 %. Bindingen er hovedsakelig til α_1 -syre glykoprotein og albumin.

Biotransformasjon og eliminasjon

En uke etter inntak av en enkeltdose 1 mg ^{14}C -paliperidon med umiddelbar frigivelse ble 59 % av dosen utskilt uendret i urin. Dette indikerer at paliperidon ikke metaboliseres i nevneverdig grad av leveren. Ca. 80 % av den inntatte radioaktiviteten ble gjenfunnet i urin og 11 % i feces. Fire metabolske veier er identifisert *in vivo*, ingen av dem omdanner mer enn 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroksylering, dehydrogenering og benzisoksazolspalting. Til tross for at *in vitro*-studier indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 deltar i metabolismen av paliperidon, foreligger ingen bevis *in vivo* for at disse isozymene spiller noen vesentlig rolle i metabolismen av paliperidon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer ingen detekterbar forskjell i tilsynelatende clearance av paliperidon etter inntak av INVEGA mellom de som har en omfattende metabolisering av CYP2D6-substrater ("extensive metabolisers") og de som metaboliserer i liten grad ("poor metabolisers"). *In vitro*-studier i humane levermikrosomer viste at paliperidon ikke nevneverdig hemmer metabolismen av legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-isozymer som CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for paliperidon er ca. 23 timer.

In vitro-studier har vist at paliperidon er et P-gp-substrat og en svak hemmer av P-gp i høye konsentrasjoner. Det foreligger ikke *in vivo*-data, og den kliniske relevansen er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Paliperidon metaboliseres ikke i nevneverdig grad i leveren. I en studie av individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) var plasmakonsentrasjonen av fritt paliperidon sammenlignbare med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Ingen data er tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Nedsatt nyrefunksjon

Redusert nyrefunksjon medførte redusert utskillelse av paliperidon. Total clearance av paliperidon ble redusert med 32 % hos individer med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] = 50 til < 80 ml/min), med 64 % ved moderat (CrCl = 30 til < 50 ml/min), og med 71 % ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl = < 30 ml/min). Gjennomsnittlig terminal halveringselimineringsstid for paliperidon var henholdsvis 24, 40 og 51 timer hos individer med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med 23 timer hos individer med normal nyrefunksjon (CrCl ≥ 80 ml/min).

Eldre

Data fra en farmakokinetikkstudie hos eldre (≥ 65 år, n = 26) indikerte at tilsynelatende steady-state clearance av paliperidon etter administrering av INVEGA var 20 % lavere enn den for voksne individer (18-45 år, n = 28). Det var imidlertid ingen merkbar effektforskjell i alder i populasjonsfarmakokinetiske analyser av schizofrene etter at aldersrelatert reduksjon av CrCl var korrigert.

Ungdom

Systemisk eksponering av paliperidon hos pasientgruppen ungdom (15 år og eldre) kunne sammenlignes med den hos voksne. Hos ungdom som veide < 51 kg, ble det sett en 23 % høyere eksponering enn hos ungdom som veide ≥ 51 kg. Alder alene påvirket ikke eksponeringen av paliperidon.

Rase

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen raseforskjeller i farmakokinetikken til paliperidon etter administrering av INVEGA.

Kjønn

Tilsynelatende clearance av paliperidon etter administrering av INVEGA er ca. 19 % lavere hos kvinner enn hos menn. Denne forskjellen kan stort sett forklares ved at kvinner og menn har ulik kroppsmasse og kreatininclearance.

Røykestatus

I følge *in vitro*-studier med humane leverenzymen er ikke paliperidon et substrat for CYP1A2. Røyking forventes derfor ikke å påvirke paliperidons farmakokinetikk. En populasjonsfarmakokinetisk studie viste en litt lavere eksponering for paliperidon hos røykere sammenlignet med ikke-røykere. Det er imidlertid usannsynlig at denne forskjellen har klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering av paliperidon hos rotter og hunder viser hovedsakelig farmakologiske effekter, som sedering og effekter på brystkjertler og genitalia forårsaket av prolaktin. Paliperidon var ikke teratogent hos rotter og kaniner. I reproduksjonsstudier hos rotter med bruk av risperidon, som er nesten fullstendig metabolisert til paliperidon hos rotter og mennesker, ble det observert en reduksjon av fødselsvekt og overlevelse av avkommet. Andre dopaminantagonister har forårsaket negative effekter på læringsevne og motorisk utvikling av avkommet når de har blitt gitt til drektige dyr. Paliperidon var ikke gentoksisk i en rekke tester. I orale karsinogenitetsstudier av risperidon hos rotter og mus, ble det sett økninger i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkjerteladenomer (begge arter). Disse tumorene kan relateres til forlenget dopamin D2-antagonisme og hyperprolaktinemi. Det er ukjent hva disse funnene hos gnagere innebærer av risiko for mennesker.

I en 7-ukers juvenil toksisitetsstudie på rotter med oralt administrerte doser på opptil 2,5 mg/kg/dag, noe som tilsvarer en eksponering som er omtrent lik den kliniske eksponeringen basert på AUC, ble det ikke sett noen effekter på vekst, kjønnsmodning og reproduksjonsytelse. Paliperidon hemmet ikke nevrologisk adferdsrelatert utvikling hos hannrotter ved doser på opptil 2,5 mg/kg/dag. Ved 2,5 mg/kg/dag hos hunnrotter, ble det sett en effekt på innlæring og hukommelse. Denne effekten ble ikke sett etter seponering av behandlingen. I en 40-ukers juvenil toksisitetsstudie på hunder med orale doser med risperidon (som i stor utstrekning omdannes til paliperidon) på opptil 5 mg/kg/dag, ble det sett effekter på kjønnsmodning, røknokler og mineraltetthet i femur fra 3 ganger den kliniske eksponeringen basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

3 mg

Kjerne

Polyetylenoksid 200K

Natriumklorid

Povidon (K29-32)

Stearinsyre

Butylhydroksytoluen (E321)

Jernoksid (gult) (E172)

Polyetylenoksid 7000K

Jernoksid (rødt) (E172)

Hydroksyetylcellulose

Polyetylenglykol 3350

Celluloseacetat

Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Laktosemonohydrat

Triacetin

Karnaubavoks

Trykksverte

Jernoksid (sort) (E172)

Propylenglykol

Hypromellose

6 mg

Kjerne

Polyetylenoksid 200K

Natriumklorid

Povidon (K29-32)

Stearinsyre

Butylhydroksytoluen (E321)

Polyetylenoksid 7000K

Jernoksid (rødt) (E172)

Hydroksyetylcellulose

Polyetylenglykol 3350

Celluloseacetat

Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Polyetylenglykol 400
Jernoksid (gult) (E172)
Jernoksid (rødt) (E172)
Karnaubavoks

Trykksverte
Jernoksid (sort) (E172)
Propylenglykol
Hypromellose

9 mg

Kjerne
Polyetylenoksid 200K
Natriumklorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyre
Butylhydroksytoluen (E321)
Polyetylenoksid 7000K
Jernoksid (rødt) (E172)
Jernoksid (sort)Jodå (E172)
Hydroksyetylcellulose
Polyetylenglykol 3350
Celluloseacetat

Drasjering
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Polyetylenglykol 400
Jernoksid (rødt) (E172)
Karnaubavoks

Trykksverte
Jernoksid (sort) (E172)
Propylenglykol
Hypromellose

12 mg

Kjerne
Polyetylenoksid 200K
Natriumklorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyre
Butylhydroksytoluen (E321)
Polyetylenoksid 7000K
Jernoksid (rødt) (E172)
Jernoksid (gult) (E172)
Hydroksyetylcellulose
Polyetylenglykol 3350
Celluloseacetat

Drasjering
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Polyetylenglykol 400
Jernoksid (gult) (E172)
Karnaubavoks

Trykksverte
Jernoksid (sort) (E172)
Propylenglykol
Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flasker: Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker:

Hvite høytetthets polyetylenflasker (HDPE) med induksjonsforsegling og barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Hver flaske inneholder to poser med 1 g silikagel (silikondioksid) som tørkemiddel (posen er av polypropylen som er godkjent for næringsmidler).

Pakningsstørrelser på 30 og 350 depottabletter.

Blisterpakninger:

Barnesikret blisterpakning av orientert polyamid (OPA)-aluminium-polyvinylklorid (PVC)/gjennomtrykksfolie av aluminium.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

3 mg

EU/1/07/395/041 - 044

EU/1/07/395/057 - 058

EU/1/07/395/067

6 mg

EU/1/07/395/045 - 048

EU/1/07/395/059 - 060

EU/1/07/395/070

9 mg

EU/1/07/395/049 - 052

EU/1/07/395/061 - 062

EU/1/07/395/073

12 mg

EU/1/07/395/053 - 056

EU/1/07/395/063 - 064

EU/1/07/395/076

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markesføringstillatelse: 25. juni 2007

Dato for siste fornyelse: 14. mai 2012

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

paliperidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 3 mg paliperidon
Hver depottablett inneholder 6 mg paliperidon
Hver depottablett inneholder 9 mg paliperidon
Hver depottablett inneholder 12 mg paliperidon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

3 mg tabletter

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 depottabletter
28 depottabletter
49 depottabletter
56 depottabletter
98 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

3 mg

14 depottabletter - EU/1/07/395/067

28 depottabletter - EU/1/07/395/041

49 depottabletter - EU/1/07/395/042

56 depottabletter - EU/1/07/395/043

98 depottabletter - EU/1/07/395/044

6 mg

14 depottabletter - EU/1/07/395/070

28 depottabletter - EU/1/07/395/045

49 depottabletter - EU/1/07/395/046

56 depottabletter - EU/1/07/395/047

98 depottabletter - EU/1/07/395/048

9 mg

14 depottabletter - EU/1/07/395/073

28 depottabletter - EU/1/07/395/049

49 depottabletter - EU/1/07/395/050

56 depottabletter - EU/1/07/395/051

98 depottabletter - EU/1/07/395/052

12 mg

14 depottabletter - EU/1/07/395/076

28 depottabletter - EU/1/07/395/053

49 depottabletter - EU/1/07/395/054

56 depottabletter - EU/1/07/395/055

98 depottabletter - EU/1/07/395/056

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

OPA-ALU-PVC/ALU BLISTERPAKNING TIL 7 TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

INVEGA 3 mg depottabletter

INVEGA 6 mg depottabletter

INVEGA 9 mg depottabletter

INVEGA 12 mg depottabletter

paliperidon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

INVEGA 3 mg depottabletter

INVEGA 6 mg depottabletter

INVEGA 9 mg depottabletter

INVEGA 12 mg depottabletter

paliperidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 3 mg paliperidon

Hver depottablett inneholder 6 mg paliperidon

Hver depottablett inneholder 9 mg paliperidon

Hver depottablett inneholder 12 mg paliperidon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

3 mg tabletter

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter

350 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

paliperidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 3 mg paliperidon
Hver depottablett inneholder 6 mg paliperidon
Hver depottablett inneholder 9 mg paliperidon
Hver depottablett inneholder 12 mg paliperidon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

3 mg tabletter

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
350 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Svelges hele, må ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Hold flasken tett lukket for å unngå fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva INVEGA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker INVEGA
3. Hvordan du bruker INVEGA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INVEGA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva INVEGA er og hva det brukes mot

INVEGA inneholder virkestoffet paliperidon som tilhører legemiddelgruppen antipsykotika.

INVEGA brukes til å behandle schizofreni hos voksne og ungdom 15 år eller eldre.

Schizofreni er en lidelse der man hører, ser eller opplever ting som ikke er der, er uvanlig mistenksom, trekker seg tilbake, har usammenhengende tale og en forflatet oppførsel og følelsesliv. Personer med denne lidelsen kan også føle seg deprimerede, engstelige, skyldige eller forknytte.

INVEGA brukes også til å behandle schizoaffektiv lidelse hos voksne.

Schizoaffektiv lidelse er en mental tilstand der en person opplever en kombinasjon av schizofrenisymptomer (som opplistet ovenfor) i tillegg til symptomer på stemningslidelse (føler seg svært oppløftet, føler seg trist, føler seg opprørt, distraert, søvnløs, snakkesalig, mister interessen for daglige aktiviteter, sover for mye eller for lite, spiser for mye eller for lite og har tilbakevendende selvmordstanker).

INVEGA kan bidra til å lindre symptomer ved sykdommen din og hindre at symptomene dine kommer tilbake.

2. Hva du må vite før du bruker INVEGA

Bruk ikke Invega

- dersom du er allergisk overfor paliperidon, risperidon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker INVEGA.

- Pasienter med schizoaffectiv lidelse som behandles med dette legemidlet må overvåkes nøye for en potensiell endring fra maniske til depressive symptomer.
- Dette legemidlet har ikke blitt undersøkt hos eldre pasienter med demens. Eldre pasienter med demens som får andre, lignende typer legemidler kan imidlertid ha en økt risiko for slag eller død (se pkt. 4, Mulige bivirkninger).
- hvis du har Parkinsons sykdom eller demens.
- hvis du noen gang har blitt diagnostisert med en tilstand hvis symptomer inkluderer høy temperatur og muskelstivhet (også kjent som malignt nevroleptikasyndrom).
- hvis du har opplevd unormale bevegelser av tungen eller ansiktet (tardiv dyskinesi).
- Du bør merke deg at begge disse tilstandene kan forårsakes av denne typen legemiddel.
- hvis du vet at du tidligere har hatt lavt nivå av hvite blodceller (som eventuelt kan ha vært forårsaket av andre legemidler).
- hvis du har diabetes eller er utsatt for å få det.
- hvis du har hjertesykdom eller får behandling for hjertesykdom som gjør deg tilbøyelig til å få lavt blodtrykk.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har en sykdom i svelg, mage eller tarm som reduserer din evne til å svelge eller forstyrrer de normale tarmbevegelsene.
- hvis du har en sykdom som er forbundet med diaré.
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har langvarig og/eller smertefull ereksjon.
- hvis du har problemer med å kontrollere kroppens kjernetemperatur eller med overoppheting.
- hvis du har unormalt høyt nivå av hormonet prolaktin i blodet eller hvis du har en mulig prolaktinavhengig svulst.
- hvis du eller noen andre i familien din har hatt blodpropp, fordi antipsykotika kan knyttes til blodproppdannelse.

Dersom du har noen av disse tilstandene må du snakke med legen din. Han/hun kan ønske å justere dosen din eller overvåke deg en periode.

Da farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet er sett i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som tar INVEGA, kan legen sjekke antallet av hvite blodceller.

INVEGA kan medføre vektøkning. Betydelig vektøkning kan ha en negativ effekt på helsen. Legen bør sjekke kroppsvekten din regelmessig.

Da diabetes mellitus eller forverring av diabetes mellitus er sett hos pasienter som tar INVEGA, bør legen undersøke deg for tegn på høyt blodsukker. Hos pasienter som allerede har diabetes mellitus skal blodsukkeret sjekkes regelmessig.

Under en øyeoperasjon for blakking av linsen (katarakt/grå stær), kan det hende at pupillen (den svarte sirkelen midt i øyet) ikke øker i størrelse etter behov. I tillegg kan irisen (den fargede delen av øyet) bli slapp under operasjon og dette kan føre til øyeskade. Dersom du planlegger å ha en øyeoperasjon, må du sørge for å informere øyelegen om at du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

INVEGA er ikke for bruk hos barn og ungdom under 15 år for behandling av schizofreni.

INVEGA er ikke for bruk hos barn og ungdom som er under 18 år for behandling av schizoaffectiv lidelse.

Det er fordi det ikke er kjent om INVEGA er sikkert og effektivt hos disse aldersgruppene.

Andre legemidler og INVEGA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det kan oppstå forandringer i hjertets elektriske funksjon når dette legemidlet tas sammen med visse hjertemedisiner som kontrollerer hjerterytmen, eller visse andre typer legemidler som antihistaminer, malariamidler og andre antipsykotika.

Da dette legemidlet først og fremst påvirker hjernen, kan det forekomme interaksjon fra andre legemidler (eller alkohol) som også påvirker hjernen pga. en tilleggseffekt på hjernefunksjonen.

Da dette legemidlet kan føre til lavere blodtrykk, bør forsiktighet utvises når dette legemidlet tas sammen med andre legemidler som senker blodtrykket.

Dette legemidlet kan redusere effekten av legemidler som tas mot Parkinsons sykdom og urolige ben (restless legs syndrom), (f.eks. levodopa).

Dette legemidlets effekt kan påvirkes dersom du tar legemidler som påvirker hastigheten av tarmbevegelsene (f.eks. metoklopramid).

Doseringsreduksjoner for dette legemidlet bør vurderes når dette legemidlet administreres sammen med valproat.

Bruk av risperidon tabletter sammen med dette legemidlet er ikke anbefalt da kombinasjon av disse to legemidlene kan medføre økte bivirkninger.

INVEGA bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som øker aktiviteten i sentralnervesystemet (psykostimulantia, som metylfenidat).

Inntak av INVEGA sammen med alkohol

Alkohol bør unngås mens du bruker dette legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke ta dette legemidlet mens du er gravid hvis du ikke har diskutert dette med legen din. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt paliperidon i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din. Du bør ikke amme mens du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og synsproblemer kan forekomme ved behandling med dette legemidlet (se pkt. 4, Mulige bivirkninger). Dette bør tas i betraktning i tilfeller der det er nødvendig med full oppmerksomhet, f.eks. ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

3 mg tabletten av INVEGA inneholder laktose

3 mg tabletten av dette legemidlet inneholder laktose, en type sukker. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

INVEGA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker INVEGA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg.

Bruk hos voksne

Den anbefalte dosen hos voksne er 6 mg én gang daglig, tatt om morgenen. Dosen kan økes eller reduseres av legen din innenfor doseområdet på 3 mg til 12 mg én gang daglig for schizofreni eller 6 mg til 12 mg én gang daglig for schizoaffektiv lidelse. Dette avhenger av hvor bra legemidlet virker for deg.

Bruk hos ungdom

Den anbefalte startdosen for behandling av schizofreni hos ungdom 15 år eller eldre er 3 mg én gang daglig, tatt om morgenen.

For ungdom som veier 51 kg eller mer kan dosen økes innen doseringsområdet på 6 mg til 12 mg én gang daglig.

For ungdom som veier under 51 kg kan dosen økes til 6 mg én gang daglig.

Legen din vil avgjøre hvor mye du skal ta. Mengden du tar avhenger av hvor godt legemidlet virker for deg.

Hvordan og når du skal ta INVEGA

Dette legemidlet må tas gjennom munnen og svelges hel med vann eller annen væske. Det må ikke tygges, deles eller knuses.

Dette legemidlet bør tas om morgenen, med eller uten frokost, men på samme måte hver dag. Unngå vekslning mellom å ta dette legemidlet med frokost en dag og uten frokost den neste dagen.

Virkestoffet, paliperidon, oppløses ved svelging og tablettskallet skilles ut av kroppen som avfall.

Pasienter med nyreproblemer

Legen din kan justere din dose av dette legemidlet basert på nyrefunksjonen din.

Eldre

Legen din kan redusere din dose av dette legemidlet hvis nyrefunksjonen din er nedsatt.

Dersom du tar for mye av INVEGA

Kontakt lege eller apotek umiddelbart. Du kan oppleve søvnighet, tretthet, unormale kroppsbevegelser, problemer med å stå og gå, svimmelhet pga. lavt blodtrykk og unormale hjerteslag.

Dersom du har glemt å ta INVEGA

Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du glemmer en dose, skal du ta den neste dosen dagen etter den glemte dosen. Kontakt legen din dersom du glemmer to eller flere doser.

Dersom du avbryter behandling med INVEGA

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet ettersom du vil miste effekten av legemidlet. Du bør ikke slutte å bruke dette legemidlet dersom ikke legen har sagt at du skal gjøre det, fordi symptomene dine kan komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege omgående hvis du

- får blodpropper i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerte og rødhet i bena), som kan bevege seg gjennom blodårene til lungene hvor de kan forårsake

brystsmerter og pustevansker. Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene.

- har demens og får en brå endring i sinnstilstanden eller plutselig svakhet eller nummenhet i ansikt, armer eller ben, spesielt på den ene siden, eller uklar tale, selv for en kort periode. Dette kan være tegn på et slag.
- får feber, muskelstivhet, svette eller redusert bevissthetsnivå (en lidelse kalt malignt nevroleptisk syndrom). Medisinsk behandling kan være nødvendig umiddelbart.
- er mann og får en forlenget eller smertefull ereksjon. Dette kalles priapisme. Medisinsk behandling kan være nødvendig umiddelbart.
- får ufrivillige, rytmiske bevegelser i tunge, munn eller ansikt. Det kan bli nødvendig å slutte med paliperidon.
- får en alvorlig allergisk reaksjon som er kjennetegnet ved feber, hoven munn, ansikt, leppe eller tunge, kortpustethet, kløe, hudutslett og av og til blodtrykksfall (tilsammen en 'anafylaktisk reaksjon').

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- vansker med å sovne eller å sove
- parkinsonisme: Denne tilstanden kan omfatte langsom eller hemmet bevegelse, følelse av stivhet eller stramhet i muskler (som gjør bevegelsene dine rykkete), og noen ganger også en følelse av at bevegelsene "fryser" og så startes igjen. Andre tegn på parkinsonisme er langsom subbende gange, skjelving i hvile, økt spytt dannelse og/eller sikling og tap av ansiktsuttrykk.
- rastløshet
- følelse av å være søvnig eller mindre oppmerksom
- hodepine.

Vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 10 personer

- infeksjon i brystet (bronkitt), forkjølelssymptomer, bihulebetennelse, urinveisinfeksjon, følelse av å ha influensa
- vektøkning, økt appetitt, vekttap, redusert appetitt
- oppstemthet (mani), irritabilitet, depresjon, angst
- dystoni: Dette er en tilstand som omfatter langsomme eller langvarige ufrivillige muskelsammentrekninger. Selv om det kan omfatte en hvilken som helst del av kroppen (og medføre unormal kroppsholdning), omfatter dystoni ofte muskler i ansiktet, inkludert unormale bevegelser av øyne, munn, tunge eller kjeve
- svimmelhet
- dyskinesi: Dette er en tilstand som omfatter ufrivillige muskelbevegelser og kan omfatte repeterende, spastiske eller vridende bevegelser eller rykninger.
- skjelving (risting)
- tåkesyn
- brudd i impulsledningen mellom øvre og nedre del av hjertet, unormal elektrisk impulsledning i hjertet, forlenget QT-intervall i hjertet ditt, langsom hjerterytme, hurtig hjerterytme
- lavt blodtrykk i stående stilling (derfor kan noen personer som tar INVEGA føle at de vil besvime, bli svimle eller besvime når de plutselig reiser eller setter seg opp), høyt blodtrykk
- sår hals, hoste, tett nese
- smerter i buken, ubehag i buken, oppkast, kvalme, forstoppelse, diaré, fordøyelsesbesvær, munntørrehet, tannpine
- økte levertransaminaser i blodet
- kløe, utslett
- smerter i muskler eller skjelett, rygg smerter, leddsmerter
- uteblitt menstruasjon
- feber, svakhet, tretthet.

Mindre vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- lungebetennelse, luftveisinfeksjon, blæreinfeksjon, øreinfeksjon, betente mandler (tonsillitt)

- redusert antall hvite blodceller, redusert antall blodplater (blodceller som bidrar til å stoppe blødninger), blodmangel (anemi), redusert antall røde blodceller
- INVEGA kan øke nivået av et hormon som kalles "prolaktin" og påvises ved en blodprøve (noe som eventuelt kan gi symptomer). Dersom symptomer på høyt prolaktin oppstår kan de omfatte: (hos menn) hevelse i brystene, vansker med å få eller beholde ereksjon eller annen seksualforstyrrelse, (hos kvinner) ubehag i brystene, lekkasje av melk fra brystene, uteblitt menstruasjon eller andre menstruasjonsproblemer.
- diabetes eller forverring av diabetes, høyt blodsukker, økt midjemål, tap av appetitt som medfører underernæring og lav kroppsvekt, høyt blodnivå av triglyserider (fettstoffer)
- søvnlidelse, forvirring, nedsatt sexlyst, manglende evne til å få orgasme, nervøsitet, mareritt
- tardiv dyskinesi (rykninger eller rykkete bevegelser som du ikke kan kontrollere i ansikt, tunge eller andre deler av kroppen). Informer legen omgående dersom du får ufrivillige rytmiske bevegelser i tunge, munn og ansikt. Det kan være nødvendig å slutte med INVEGA.
- krampeanfall, besvimelse, rastløst behov for å bevege deler av kroppen, svimmelhet i stående stilling, oppmerksomhetsforstyrrelse, talevansker, tap av eller unormal smak, nedsatt følelse i huden overfor smerter og berøring, følelse av prikking, stikking eller nummenhet i huden
- overfølsomhet i øynene for lys, øyeinfeksjon eller "rosa øyne", tørre øyne
- følelse av å spinne rundt (vertigo), øresus, øresmerter
- uregelmessig hjerterytme, unormal elektrisk aktivitet i hjertet (elektrokardiogram eller EKG), flagrende eller bankende følelse i brystet (hjerterbank)
- lavt blodtrykk
- kortpustethet, hvesing, neseblødning
- hoven tunge, mage- eller tarminfeksjon, svelgevansker, mer luft i magen
- økt GGT (et leverenzyt som kalles gammaglutamyltransferase) i blodet, økte leverenzymmer i blodet
- elveblest, hårtap, eksem, kviser
- økt CK (kreatinkinase) i blodet, et enzym som av og til frisettes ved muskelnedbrytning, muskelspasmer, leddstivhet, leddhevelse, muskelsvakhet, nakkesmerter
- urininkontinens (manglende kontroll), hyppig vannlating, manglende vannlatingsevne, smerter ved vannlating
- impotens, ejakulasjonsforstyrrelse
- uteblitt menstruasjon eller andre menstruasjonsproblemer (kvinner), lekkasje av melk fra brystene, seksualforstyrrelse, smerter i brystene, ubehag i brystene
- hevelse i ansikt, munn, øyne eller lepper, hevelse i kropp, armer eller ben
- frysninger, økt kroppstemperatur
- endret ganglag
- tørste
- brystmerter, ubehag i brystet, uvelhet
- fall.

Sjeldne bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 1 000 personer

- øyeinfeksjon, soppiinfeksjon i neglene, hudinfeksjon, hudbetennelse forårsaket av midd
- farlig lavt antall av en viss type hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe infeksjoner i blodet ditt
- redusert antall av den typen av hvite blodceller som bidrar til å beskytte deg mot infeksjoner, økt antall eosinofiler (en type hvite blodceller) i blodet
- alvorlig allergisk reaksjon med feber, hevelse i munn, ansikt, lepper eller tunge, kortpustethet, kløe, hudutslett og av og til blodtrykksfall, allergisk reaksjon
- sukker i urinen
- utilstrekkelig sekresjon av et hormon som kontrollerer urinvolumet
- livstruende følger av ukontrollert diabetes
- farlig overdrevent vanninntak, lavt blodsukker, inntak av for mye vann, økt kolesterol i blodet
- går i søvne
- manglende bevegelse eller respons i våken tilstand (katatoni)
- manglende medfølelse

- nevroleptisk malignt syndrom (forvirring, redusert eller tap av bevissthet, høy feber og alvorlig muskelstivhet)
- tap av bevissthet, balanseforstyrrelse, koordinasjonsforstyrrelse
- blodåreproblemer i hjernen, koma på grunn av ukontrollert diabetes, manglende respons på stimuli, lavt bevissthetsnivå, hodeskjelving
- grønn stær (økt trykk i øyeeplet), økt tåreproduksjon, rødhet i øynene, problemer med øyebevegelser, øyerulling
- atrieflimmer (en hjerterytmeforstyrrelse), rask hjerterytm i stående stilling
- blodpropper i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena), som kan vandre via blodårene til lungene og gi brystsmerter og pustevansker. Søk lege umiddelbart dersom du merker slike symptomer.
- redusert oksygenmengde i deler av kroppen (på grunn av redusert blodstrøm), rødming
- pustevansker under søvn (søvnapné), rask, grunn pust
- lungebetennelse som skyldes at mageinnhold kommer ned i lungene, tette luftveier, stemmeforstyrrelse
- tarmobstruksjon, avføringsinkontinens, svært hard avføring, manglende tarmtømming som gir forstoppelse
- gulning av huden og øynene (gulsott)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- alvorlig allergisk reaksjon med hevelse som kan omfatte svelget og medføre pustevansker
- hudfortykkelse, tørr hud, hudrødme, hudmisfarging, avskallende, kløende hodebunn eller hud, flass
- nedbrytning av muskelfibre og smerter i muskler (rabdomyolyse), unormal kroppsholdning
- priapisme (vedvarende penisereksjon som kan kreve kirurgisk behandling)
- brystutvikling hos menn, forstørrelse av brystkjertlene, sekresjon av væske fra brystene, utflod fra skjeden
- forsinket menstruasjon, brystforstørrelse
- svært lav kroppstemperatur, fall i kroppstemperatur
- symptomer på legemiddelabstinens.

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- tette lunger
- økt mengde insulin (et hormon som kontrollerer blodsukkeret) i blodet.

Følgende bivirkninger er sett ved bruk av et annet legemiddel som kalles risperidon og er svært likt paliperidon, så disse kan også forventes med INVEGA: søvnrelatert spiseforstyrrelse, andre typer blodåreproblemer i hjernen, sprakende lungelyder og alvorlig eller livstruende utslett med blemmer og hudavskalling som kan starte i og rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer og spres til andre områder på kroppen (Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse). Øye problemer ved kataraktoperasjon (operasjon for grå stær) kan også forekomme. Under kataraktoperasjonen kan en tilstand kalt perioperativt atonisk irissyndrom (IFIS) forekomme hvis du tar eller har tatt INVEGA. Dersom du trenger en kataraktoperasjon, må du sørge for å informere øyelegen hvis du tar eller har tatt dette legemidlet.

Ytterligere bivirkninger hos ungdom

Ungdom fikk generelt bivirkninger tilsvarende de sett hos voksne, bortsett fra følgende bivirkninger som var mer vanlig:

- føle seg trøtt eller mindre oppmerksom
- parkinsonisme: Denne tilstanden kan omfatte langsom eller nedsatt bevegelsessevne, en følelse av stivhet eller stramhet i musklene (som gir rykkete bevegelser), og til og med noen ganger en følelse av at bevegelser «fryser fast» og så starter på nytt. Andre tegn på parkinsonisme omfatter en langsom subbene gange, skjelving ved hvile, økt spyttproduksjon og/eller sikling og tap av ansiktsuttrykk.
- vektøkning
- vanlige forkjølelssymptomer

- rastløshet
- tremor (skjelving)
- magesmerter
- melkelekkasje fra brystene hos jenter
- hevelser i brystene hos gutter
- kviser
- taleproblemer
- mage- eller tarminfeksjon
- neseblødninger
- øreinfeksjon
- økt mengde triglycerider i blodet (en type fett)
- en følelse av at man snurrer (vertigo).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer INVEGA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen/flasken og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Flasker: Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av INVEGA

Virkestoff er paliperidon

Hver INVEGA 3 mg depottablett inneholder 3 mg paliperidon.

Hver INVEGA 6 mg depottablett inneholder 6 mg paliperidon.

Hver INVEGA 9 mg depottablett inneholder 9 mg paliperidon.

Hver INVEGA 12 mg depottablett inneholder 12 mg paliperidon.

Andre innholdsstoffer er:

Drasjert tablettkjerne:

Polyetylenoksid 200K

Natriumklorid

Povidon (K29-32)

Stearinsyre

Butylhydroksytoluen (E321)

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

Polyetylenoksid 7000K

Jernoksid (rød) (E172)

Hydroksyetylcellulose

Polyetylen glykol 3350

Celluloseacetat
Jernoksid (sort) (E172) (kun 9 mg tabletter)

Farget drasjering:
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Polyetylglykol 400 (kun 6, 9 og 12 mg tabletter)
Jernoksid (gul) (E172) (kun 6 og 12 mg tabletter)
Jernoksid (rød) (E172) (kun 6 og 9 mg tabletter)
Laktosemonohydrat (kun 3 mg tabletter)
Triacetin (kun 3 mg tabletter)
Karnaubavoks

Trykksverte:
Jernoksid (sort) (E172)
Propylenglykol
Hypromellose

Hvordan INVEGA ser ut og innholdet i pakningen

INVEGA depottabletter er kapselformede. 3 mg tablettene er hvite og merket med "PAL 3", 6 mg tablettene er beige og merket med "PAL 6", 9 mg tablettene er rosa og merket med "PAL 9" og 12 mg tablettene er mørkegule og merket med "PAL 12". Alle tabletter er tilgjengelige i følgende pakningsstørrelser:

- Flasker: Tablettene leveres i en plastflaske med barnesikret plastlokk. Hver flaske inneholder 30 tabletter eller 350 tabletter. Hver flaske inneholder to poser med silikagel som skal absorbere fuktighet og holde tablettene tørre.
- Blisterpakninger: Tablettene leveres i blisterpakninger pakket i esker med 14, 28, 49, 56 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.