BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 3 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 6 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 9 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 12 mg paliperidon.

Hjälpämne med känd effekt
Varje 3 mg tablett innehåller 13,2 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Kapselformad vit treskiktstablett, 11 mm lång och 5 mm i diameter, märkt ”PAL 3”.
Kapselformad beige treskiktstablett, 11 mm lång och 5 mm i diameter, märkt ”PAL 6”.
Kapselformad rosa treskiktstablett, 11 mm lång och 5 mm i diameter, märkt ”PAL 9”.
Kapselformad gul treskiktstablett, 11 mm lång och 5 mm i diameter, märkt ”PAL 12”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

INVEGA är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna och ungdomar 15 år och äldre.

INVEGA är indicerat för behandling av schizoaffektivt syndrom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Schizofreni (vuxna)
Den rekommenderade dosen av INVEGA för behandling av schizofreni hos vuxna är 6 mg en gång per dag, med intag på morgonen. Någon initial dostitrering krävs inte. För vissa patienter kan det vara en fördel med lägre eller högre dosering inom det rekommenderade intervallet på 3 mg till 12 mg en gång per dag. Dosjustering, om sådan är indicerad, skall göras endast efter förnyad klinisk bedömning. Då dosökning är indicerad rekommenderas stegvisa ökningar om 3 mg/dag, vilka generellt inte bör göras oftare än var 5:e dag.

Schizoaffektivt syndrom (vuxna)
Den rekommenderade dosen av INVEGA för behandling av schizoaffektivt syndrom hos vuxna är 6 mg en gång per dag, med intag på morgonen. Någon initial dostitrering krävs inte. För vissa patienter kan det vara en fördel med högre dosering inom det rekommenderade intervallet på 6 mg till 12 mg en gång per dag. Dosjustering, om sådan är indicerad, skall göras endast efter förnyad klinisk

bedömning. Då dosökning är indicerad rekommenderas stegvisa ökningar om 3 mg/dag, vilka generellt inte bör göras oftare än var 4:e dag.

Vid byte till andra antipsykotiska läkemedel
Det finns inga systematiskt insamlade data som specifikt gäller patienter som byter från INVEGA till andra antipsykotiska läkemedel. Beroende på skillnader i farmakodynamisk och farmakokinetisk profil mellan olika antipsykotiska läkemedel behövs uppföljning av läkare när byte till ett annat antipsykotiskt läkemedel bedöms som lämpligt från medicinsk synpunkt.

Äldre
Dosrekommendationerna för äldre patienter med normal njurfunktion (≥ 80 ml/min) är desamma som för vuxna med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha försämrad njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas som en anpassning till deras njurfunktionsstatus (se Patienter med nedsatt njurfunktion ovan). INVEGA skall användas med försiktighet till äldre patienter med demens och riskfaktorer för stroke (se avsnitt 4.4). Säkerhet och effekt för INVEGA hos patienter > 65 år med schizoaffektivt syndrom har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Då INVEGA inte har studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion, rekommenderas försiktighet i fråga om sådana patienter.

Nedsatt njurfunktion
För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80 ml/min) är den rekommenderade startdosen 3 mg en gång per dag. Dosen kan höjas till 6 mg en gång dagligen baserat på klinisk respons och tolerabilitet.

För patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 10 till < 50 ml/min) är den rekommenderade startdosen av INVEGA 3 mg varannan dag, vilket kan ökas till 3 mg en gång per dag efter förnyad klinisk bedömning. Då INVEGA inte har studerats på patienter med kreatininclearance lägre än 10 ml/min, rekommenderas inte användning till sådana patienter.

Pediatrisk population
Schizofreni: Den rekommenderade startdosen av INVEGA för behandling av schizofreni hos ungdomar 15 år och äldre är 3 mg en gång per dag intaget på morgonen.

Ungdomar som väger < 51 kg: maximal rekommenderad daglig dos av INVEGA är 6 mg.

Ungdomar som väger ≥ 51 kg: maximal rekommenderad daglig dos av INVEGA är 12 mg.

Om dosjustering är indicerad bör den bara ske efter en ny klinisk bedömning baserad på patientens individuella behov. När dosökningar är indicerade rekommenderas ökningar om 3 mg/dag och de bör i allmänhet ske med ett mellanrum på 5 dagar eller mer. Säkerhet och effekt för INVEGA vid behandling av schizofreni hos ungdomar mellan 12 och 14 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas. Det finns ingen relevant användning av INVEGA till barn under 12 år.

Schizoaffektivt syndrom: Säkerhet och effekt för INVEGA vid behandling av schizoaffektivt syndrom hos ungdomar mellan 12 och 17 år har inte studerats eller fastställts. Det finns ingen relevant användning av INVEGA till barn under 12 år.

Andra särskilda populationer
Ingen dosjustering för INVEGA rekommenderas utifrån kön, etnicitet eller rökstatus.

<u>Administreringssätt</u>
INVEGA är avsett för oral administrering. Depottabletten skall sväljas hel tillsammans med dryck och får inte tuggas, delas eller krossas. Den aktiva substansen är innesluten i ett icke-absorberbart skal,

utformat så att den aktiva substansen skall frisättas med kontrollerad hastighet. Tablettskalet, jämte olösliga beståndsdelar i tablettkärnan, elimineras från kroppen. Patienter skall därför inte bli oroliga om de emellanåt lägger märke till något i avföringen som ser ut som en tablett.

Administreringen av INVEGA skall vara standardiserad i förhållande till födointag (se avsnitt 5.2). Patienten skall instrueras att alltid ta INVEGA på fastande mage, alternativt alltid tillsammans med frukost, och att inte alternera mellan intag på fastande mage och intag tillsammans med mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, risperidon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med schizoaffektivt syndrom som behandlas med paliperidon ska följas upp noga för att se om ett eventuellt skifte från maniska till depressiva symtom äger rum.

QT-intervall
Försiktighet ska iakttas när INVEGA förskrivs till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller familjehistoria av QT-förlängning, och detta gäller också vid samtidig användning av andra läkemedel som anses förlänga QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom
Malignt neuroleptikasyndrom, som utmärks av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinas, har rapporterats uppträda vid behandling med paliperidon. Ytterligare kliniska tecken kan vara av myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom skall alla antipsykotiska läkemedel, inklusive INVEGA, sättas ut.

Tardiv dyskinesi/extrapyramidala symtom
Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har satts i samband med framkallande av tardiv dyskinesi. Detta tillstånd karakteriseras av rytmiska, ofrivilliga rörelser som främst drabbar tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder skall utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive INVEGA, övervägas.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som får både psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) och paliperidon samtidigt eftersom extrapyramidala symtom kan uppstå när ett eller båda läkemedlen justeras. Behandling med stimulantia bör sättas ut gradvis (se avsnitt 4.5).

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Fall av leukopeni, neutropeni och agranulocytos har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel inklusive INVEGA. Agranulocytos har rapporterats mycket sällsynt (< 1/10 000 patienter) under uppföljning efter marknadsföringsgodkännandet. Patienter med en historia av kliniskt signifikant låg nivå av vita blodkroppar eller läkemedelsinducerad leukopeni/neutropeni ska övervakas under de första månaderna av behandlingen. Utsättning av INVEGA ska övervägas vid första tecknet på en klinisk signifikant minskning av antalet vita blodkroppar i frånvaro av andra orsakande faktorer. Patienter med klinisk signifikant neutropeni ska noggrant övervakas med avseende på feber eller andra symtom eller tecken på infektion, och ska genast behandlas om sådana symtom eller tecken uppstår. Patienter med svår neutropeni (absolut neutrofilantal < 1 x 10^9/l) ska avsluta behandlingen med INVEGA och nivåerna av vita blodkroppar ska följas tills de är återställda.

Hyperglykemi och diabetes mellitus
Hyperglykemi, diabetes mellitus och försämring av befintlig diabetes har rapporterats under behandling med paliperidon. I vissa fall har det rapporterats en föregående viktökning, vilket kan vara en predisponerande faktor. Samband med ketoacidos har rapporterats i mycket sällsynta fall och med diabeteskoma i sällsynta fall. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med de

behandlingsriktlinjer för antipsykotiska läkemedel som används. Patienter som behandlas med något atypiskt antipsykotiskt läkemedel, inklusive INVEGA, ska övervakas med avseende på symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll.

Viktökning
Signifikant viktuppgång har rapporterats vid användning av INVEGA. Vikten ska kontrolleras regelbundet.

Hyperprolaktinemi
Vävnadsodlingsstudier tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Ingen klar koppling till administrering av antipsykotika har hittills kunnat påvisas vid kliniska och epidemiologiska studier, men försiktighet rekommenderas dock för patienter med relevant sjukdomshistoria. Paliperidon ska användas med försiktighet hos patienter med tumörer som kan vara prolaktinberoende.

Ortostatisk hypotension
Paliperidon kan utlösa ortostatisk hypotension hos vissa patienter, beroende på medlets alfablockerande aktivitet. Baserat på poolade data från de tre placebokontrollerade, 6 veckor långa prövningarna med INVEGA i fast dos (3, 6, 9 och 12 mg), har ortostatisk hypotension rapporterats av 2,5 % av patienterna som behandlades med INVEGA, jämfört med 0,8 % av patienterna som behandlades med placebo. INVEGA skall användas med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt eller -ischemi, överledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom eller tillstånd som predisponerar för hypotension (t.ex. dehydrering och hypovolemi).

Kramper
INVEGA skall användas med försiktighet till patienter med anamnes på kramper eller andra tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Risk för gastrointestinal obstruktion
Eftersom INVEGA-tabletten är icke-deformerbar och inte påtagligt ändrar form i mag–tarmkanalen, skall INVEGA normalt sett inte ges till patienter med konstaterad svår gastrointestinal förträngning (patologisk eller iatrogen) och inte heller till patienter med dysfagi eller stora svårigheter med att svälja tabletter. Sällsynta fall av obstruktiva symtom har rapporterats hos patienter med kända strikturer, i samband med intag av läkemedel i icke-deformerbara depotberedningar. Beroende på utformningen som depotberedning skall INVEGA endast användas till patienter som klarar att svälja tabletterna hela.

Tillstånd med minskad passagetid genom mag–tarmkanalen
Tillstånd som leder till kortare passagetid i mag–tarmkanalen, t.ex. sjukdomar associerade med kronisk svår diarré, kan medföra minskat upptag av paliperidon.

Nedsatt njurfunktion
Plasmakoncentrationerna av paliperidon är ökade hos patienter med nedsatt njurfunktion, varför dosjustering kan behövas hos vissa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Inga data finns att tillgå för patienter med kreatininclearance lägre än 10 ml/min. Paliperidon bör inte användas till patienter med kreatininclearance lägre än 10 ml/min.

Nedsatt leverfunktion
Inga data finns att tillgå för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C). Försiktighet rekommenderas om paliperidon används till sådana patienter.

Äldre patienter med demens
INVEGA har inte studerats på äldre patienter med demens. Erfarenheterna av risperidon anses gälla också för paliperidon.

Totalmortalitet
I en metaanalys av 17 kontrollerade kliniska prövningar framkom att äldre patienter med demens som behandlades med andra atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol, olanzapin och quetiapin, hade ökad mortalitetsrisk jämfört med placebobehandlade patienter. Bland dem som behandlades med risperidon var mortaliteten 4 % jämfört med 3,1 % för placebo.

Cerebrovaskulära biverkningar
En omkring 3 gånger så stor risk för cerebrovaskulära biverkningar har noterats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar på dementa patienter behandlade med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive risperidon, aripiprazol och olanzapin. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. INVEGA ska ges med försiktighet till äldre patienter med demens vilka har riskfaktorer för stroke.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens
Läkare skall väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av INVEGA till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens (DLB), eftersom båda patientgrupperna kan ha såväl ökad risk att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom som ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också ta sig uttryck i förvirring, medvetandesänkning och postural instabilitet med frekventa fall.

Priapism
Antipsykotiska läkemedel (inklusive risperidon) med α-adrenerg blockerande effekt har rapporterats inducera priapism. Efter marknadsintroduktionen har priapism även rapporterats för paliperidon, vilken är den aktiva metaboliten av risperidon. Patienter ska upplysas om att uppsöka akutsjukvård i de fall då priapism inte upphört inom 3-4 timmar.

Reglering av kroppstemperatur
Rubbning av kroppens förmåga att sänka kroppstemperaturen har kunnat sättas i samband med antipsykotiska läkemedel. Adekvat omhändertagande förordas när man förskriver INVEGA till patienter som kommer att hamna i tillstånd som kan bidra till en höjning av kroppstemperaturen, t.ex. krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig medicinering med preparat med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Venös tromboembolism
Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats för neuroleptika. Eftersom patienter som behandlas med neuroleptika ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för venös tromboembolism bör alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med INVEGA och preventiva åtgärder sättas in.

Antiemetisk effekt
En antiemetisk effekt har observerats i prekliniska studier med paliperidon. Denna effekt kan, om den uppträder hos människa, maskera tecken och symtom på överdosering av vissa läkemedel eller på tillstånd såsom tarmobstruktion, Reyes syndrom och hjärntumör.

Pediatrisk population
Den sedativa effekten av INVEGA ska övervakas noggrant i denna population. En förändring av tidpunkten för administrering av INVEGA kan förbättra den sederande påverkan på patienten.

På grund av de eventuella effekterna av långvarig hyperprolaktinemi på tillväxt och könsmognad hos ungdomar bör regelbunden klinisk bedömning av endokrinologisk status övervägas, inklusive kontroll av längd, vikt, könsmognad, menstruell funktion och andra eventuella prolaktinrelaterade effekter.

Under behandling med INVEGA ska extrapyramidala symtom och andra rörelserubbningar undersökas regelbundet.

För specifika doseringsrekommendationer till den pediatriska populationen, se avsnitt 4.2.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome
Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) har observerats under kataraktkirurgi hos patienter som behandlats med läkemedel som har alfa-1a-adrenerg blockerande effekt, t.ex. INVEGA (se avsnitt 4.8).

IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Före operation måste ögonkirurgen informeras om pågående eller tidigare bruk av läkemedel med alfa-1a-adrenerg blockerande effekt. Den potentiella fördelen med att avbryta den alfa-1-blockerande terapin före kataraktkirurgi har inte fastställts och måste vägas mot risken att avbryta antipsykosbehandlingen.

Hjälpämnen
Laktosinnehåll *(gäller endast 3 mg tabletter)*
Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet förordas vid förskrivning av INVEGA tillsammans med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, exempelvis antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid), antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa andra neuroleptika och vissa malariamedel (t.ex. meflokin).

Potential hos INVEGA att påverka andra läkemedel
Paliperidon förväntas inte ge upphov till några kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer. *In vitro*-studier visar att paliperidon inte inducerar CYP1A2-aktivitet.

Mot bakgrund av de primära CNS-effekterna hos paliperidon (se avsnitt 4.8), skall INVEGA användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel t. ex anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, etc. eller alkohol.

Paliperidon kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister. Om denna kombination bedöms som nödvändig, i synnerhet i slutskedet av Parkinsons sjukdom, skall var och en av behandlingarna förskrivas i lägsta effektiva dos.

På grund av medlets potential för att framkalla ortostatisk hypotension (se avsnitt 4.4), kan en additiv effekt observeras när INVEGA administreras tillsammans med andra terapeutiska medel som har sådan potential t.ex. andra antipsykotika, tricykliska antidepressiva läkemedel.

Försiktighet rekommenderas om paliperidon används i kombination med andra läkemedel som är kända för att sänka kramptröskeln (t.ex. fenotiaziner, butyrofenoner, klozapin, tricykliska antidepressiva eller SSRI, tramadol, meflokin, etc.).

Inga studier av interaktionen mellan INVEGA och litium har utförts, men det är inte troligt att en farmakokinetisk interaktion förekommer.

Samtidig administrering av INVEGA 12 mg en gång dagligen och valproat-depottabletter (500 mg till 2 000 mg en gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken vid steady-state för valproat. Samtidig administrering av INVEGA och valproat-depottabletter ökade exponeringen för paliperidon (se nedan).

Potential hos andra läkemedel att påverka INVEGA
Studier *in vitro* tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 i ytterst liten omfattning kan vara involverade i paliperidons metabolism, men det finns inga indikationer varken *in vitro* eller *in vivo* på att dessa isoenzymer spelar någon betydelsefull roll i paliperidons metabolism. Samtidig tillförsel av INVEGA och paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, visade ingen kliniskt signifikant effekt på paliperidons farmakokinetik. *In vitro* studier har visat att paliperidon är ett substrat till P-glykoprotein (P-gp).

Samtidig administrering av INVEGA en gång dagligen och karbamazepin 200 mg två gånger dagligen orsakade en minskning på uppskattningsvis 37 % av medel C_{max} och AUC av paliperidon vid steady-state. Denna minskning orsakas, till största delen, av en ökning på 35 % av paliperidons renala clearance, vilken troligen beror på karbamazepins inducering av renalt P-gp. En obetydlig minskning av mängden aktiv substans utsöndrad oförändrad i urinen, tyder på att effekten på paliperidons CYP metabolism eller biotillgänglighet, vid samtidig administrering av karbamazepin, var liten. En större minskning av plasmakoncentrationen av paliperidon skulle kunna ses vid högre doser av karbamazepin. Vid insättande av karbamazepin ska dosen av INVEGA utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättande av karbamazepin, då dosen av INVEGA ska utvärderas och sänkas vid behov. Det tar 2-3 veckor innan full induktion fås och vid utsättandet av induceraren tar det ungefär lika lång tid innan effekten avtar. Andra läkemedel eller naturläkemedel, som är inducerare, t.ex. rifampicin och Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan ha liknande effekt på paliperidon.

Läkemedel som påverkar passagetiden genom mag–tarmkanalen kan påverka upptaget av paliperidon, t.ex. metoklopramid.

Samtidig administrering av en engångsdos INVEGA 12 mg och valproat-depottabletter (två tabletter à 500 mg en gång dagligen) resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för paliperidon med ungefär 50 %. Dosreduktion av INVEGA bör efter en klinisk bedömning övervägas när INVEGA administreras samtidigt som valproat.

Samtidig användning av INVEGA och risperidon
Samtidig användning av INVEGA och oralt risperidon rekommenderas inte eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon och kombinationen av de två kan leda till additiv paliperidonexponering.

Samtidig användning av INVEGA och psykostimulantia
Användning av psykostimulantia (t.ex. metylfenidat) i kombination med paliperidon kan leda till extrapyramidala symtom om den ena eller båda behandlingarna förändras (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med paliperidon saknas.

Paliperidon var inte teratogent i djurstudier, men andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter sågs (se avsnitt 5.3). Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive paliperidon) under den graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant. INVEGA skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om utsättning under graviditet är nödvändig, bör den inte ske plötsligt.

Amning
Paliperidon passerar över i bröstmjölk i sådan omfattning att effekter på det ammade spädbarnet är sannolika om terapeutiska doser ges till ammande kvinnor. INVEGA bör inte användas under amning.

Fertilitet
Inga relevanta effekter har observerats i de prekliniska studierna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paliperidon kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner beroende på potentiella effekter på nervsystemet och synen (se avsnitt 4.8). Patienter skall därför uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills deras individuella känslighet för INVEGA är känd.

4.8 Biverkningar

Vuxna
Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De mest rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med vuxna var huvudvärk, insomni, sedering/somnolens, parkinsonism, akatisi, takykardi, tremor, dystoni, övre luftvägsinfektion, ångest, yrsel, viktuppgång, illamående, agitation, förstoppning, kräkningar, trötthet, depression, dyspepsi, diarré, muntorrhet, tandvärk, muskuloskeletal smärta, hypertension, asteni, ryggsmärta, QT-förlängning på EKG och hosta.

Till de biverkningar som föreföll vara dosrelaterade hörde huvudvärk, sedering/somnolens, parkinsonism, akatisi, takykardi, dystoni, yrsel, tremor, övre luftvägsinfektion, dyspepsi och muskuloskeletal smärta.

I studierna av schizoaffektivt syndrom drabbades en större andel av individerna i den totala INVEGA-dosgruppen som samtidigt administrerades med ett antidepressivt läkemedel eller stämningsstabiliserande läkemedel av biverkningar jämfört med dem som behandlades med INVEGA som monoterapi.

Biverkningstabell
Här nedan följer samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen sorterade på frekvenskategori uppskattad från kliniska prövningar med INVEGA hos vuxna. Följande termer och frekvenser används: *mycket vanliga* (≥ 1/10), *vanliga* (≥ 1/100 till < 1/10), *mindre vanliga* (≥ 1/1 000 till < 1/100), *sällsynta* (≥ 1/10 000 till < 1/1 000), *mycket sällsynta* (< 1/10 000) och *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	**Biverkning**				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer		bronkit, övre luftvägsinfektion, sinuit, urinvägsinfektion, influensa	lung-inflammation, luftvägs-infektion, cystit, öroninfektion, tonsillit	ögoninfektion, onykomykos, cellvävs-inflammation, akarodermatit	
Blodet och lymfsystemet			minskat antal vita blodkroppar, trombocytopeni, anemi, minskning av hematokrit	agranulocytos[c], neutropeni, förhöjt eosinofilantal	
Immun-systemet				anafylaktisk reaktion, hypersensitivitet	
Endokrina systemet			Hyper-prolaktinemi[a]	inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon[c], glukos i urinen,	

Metabolism och nutrition		viktökning, aptitökning, viktminskning, aptitminskning	diabetes mellitus[d], hyperglykemi, ökat midjemått, anorexi, ökade triglycerider	vattenförgiftning, diabetisk ketoacidos[c], hypoglykemi, polydipsi, ökat kolesterol	hyperinsulinemi
Psykiska störningar	insomni[e]	mani, agitation, depression, ångest	sömnproblem, förvirrings-tillstånd, minskad libido, anorgasmi, nervositet, mardrömmar	katatoni, somnambulism, känslomässig avtrubbning[c]	
Centrala och perifera nervsystemet	parkinson-ism[b], akatisi[b], sedation/ somnolens, huvudvärk	dystoni[b], yrsel, dyskinesi[b], tremor[b]	tardiv dyskinesi, krampanfall[e], svimning, psykomotorisk hyperaktivitet, postural yrsel, uppmärksam-hetsstörning, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, parestesi	malignt neuroleptika-syndrom, cerebral ischemi, avsaknad av respons på stimuli, medvetandeförlust[c], nedsatt medvetandegrad[c], diabeteskoma[c], balansstörning, koordinations-svårigheter, huvudtremor[c]	
Ögon		Dimsyn	fotofobi, konjunktivit, torra ögon	glaukom, ögonrörelse-störningar[c], ögonrullningar[c], ökat tårflöde, okulär hyperemi	
Öron och balansorgan			vertigo, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		atrioventrikulärt block, retlednings-störningar, QT-förlängning på EKG, bradykardi, takykardi	sinusarytmi, onormalt EKG, palpitationer	förmaksflimmer, posturalt ortostatiskt takykardisyndrom[c]	
Blodkärl		ortostatisk hypotension, hypertension	Hypotension	lungembolism, venös trombos, ischemi, flushing	
Andnings-vägar, bröstkorg och mediastinum		faryngolaryngeal smärta, hosta, nästäppa	dyspné, pipande och väsande andning, epistaxis	sömnapnésyndrom, hyperventilering, aspirations-pneumoni, täppthet i luftvägarna, dysfoni	lungstas
Magtarm-kanalen		buksmärta, bukbesvär, kräkning, illamående, förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet, tandvärk	svullen tunga, gastroenterit, dysfagi, uppblåshet	pankreatit[c], tunntarms-obstruktion, ileus, fecesinkontinens, fekalom[c], keilit	
Lever och gallvägar		transaminas-ökning	gamma-glutamyl-transferas-ökning, leverenzym-ökning	gulsot	
Hud och subkutan vävnad		pruritus, utslag	urtikaria, alopeci, eksem, akne	angioödem, läkemedelsutslag[c], hyperkeratos, torr hud, erytem, missfärgning av hud, seborroisk dermatit, mjäll	

Muskulo-skeletala systemet och bindväv		muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, artralgi	ökat kreatin-fosfokinas i blod, muskel-spasmer, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta	rabdomyolys[c], onormal hållning[c]	
Njurar och urinvägar			urininkontinens, pollakisuri, urinretention, dysuri		
Graviditet, puerperium och perinatal-period				neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)[c]	
Reproduk-tionsorgan och bröstkörtel		Amenorré	erektil dysfunktion, ejakulations-störning, menstruations-störning[e], galaktorré, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, bröstbesvär	priapism[c], fördröjd menstruation[c], gynekomasti, svullna bröst, bröstförstoring[c], vätskeutsöndring från brösten, vaginal flytning	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		pyrexi, asteni, utmattning	ansiktsödem, ödem[e], frossa, ökad kropps-temperatur, onormal gång, ökad törst, bröstkorgs-smärta, obehag i bröstkorgen, sjukdoms-känsla	hypotermi[c], minskad kroppstemperatur[c], utsättningssyndrom[c], induration[c]	
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikatione r			fall		

[a] Se ”Hyperprolaktinemi” nedan.
[b] Se ”Extrapyramidala störningar” nedan.
[c] Har ej observerats i kliniska prövningar med INVEGA, men observerats efter marknadsföringsgodkännandet.
[d] I placebo-kontrollerade, pivotala kliniska prövningar rapporterades diabetes mellitus hos 0,05 % av de INVEGA-behandlade individerna, jämfört med en andel på 0 % i placebogruppen. Total incidens i alla kliniska prövningar var 0,14 % för alla individer som behandlats med INVEGA.
[e] **Insomni innefattar:** insomningssvårigheter, avbruten sömn. **Krampanfall innefattar:** Grand mal-kramp. **Ödem innefattar:** generaliserat ödem, perifert ödem, pittingödem. **Menstruationsstörning innefattar:** oregelbunden mens, oligomenorré.

Biverkningar noterade för beredningar med risperidon.
Eftersom paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon är biverkningsprofilen för dessa läkemedel (både orala och injicerbara beredningar) relevanta för varandra. Förutom biverkningarna beskrivna ovan har följande biverkningar rapporterats för risperidon och kan förväntas uppkomma vid användning av INVEGA.
Psykiska störningar: sömnrelaterad ätstörning
Centrala och perifera nervsystemet: cerebrovaskulär sjukdom
Ögon: Floppy Iris Syndrome (intraoperativt)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: rassel
Hud och subkutan vävnad: Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys

Beskrivning av utvalda biverkningar
Extrapyramidala symtom (EPS)
I kliniska prövningar av schizofreni observerades inga skillnader mellan placebo och 3- och 6 mg-doserna av INVEGA. Dossamband för EPS sågs för de två högre doserna av INVEGA (9 och 12 mg). I kliniska prövningar av schizoaffektivt syndrom var incidensen av EPS högre än med placebo i samtliga dosgrupper, utan ett tydligt dosberoende.

EPS innefattade en poolad analys av följande termer: parkinsonism (inkluderar hypersalivation, muskuloskeletal stelhet, parkinsonism, dregling, kugghjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskansikte, muskelspänning, akinesi, nackstelhet, muskelstelhet, parkinsonliknande gång och onormal glabella-reflex, parkinsonistisk vilotremor), akatisi (inkluderar akatisi, rastlöshet, hyperkinesi och restless legs), dyskinesi (dyskinesi, muskelryckningar, koreoatetos, atetos och myoklonus), dystoni (inkluderar dystoni, hypertoni, torticollis, ofrivilliga muskelsammandragningar, muskelkontraktur, blefarospasm, okulogyration, tungförlamning, ansiktsspasm, laryngospasm, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasm, pleurototonus, tungspasm och trismus) och tremor. Det bör noteras att ett bredare spektrum av symtom har inkluderats, vilka inte nödvändigtvis har extrapyramidalt ursprung.

Viktuppgång
I kliniska prövningar av schizofreni jämfördes den andel av patienterna som uppfyllde ett kriterium på viktuppgång på ≥ 7 % av kroppsvikten, vilket visade en liknande incidens av viktuppgång för INVEGA 3 mg och 6 mg jämfört med placebo, och en högre incidens av viktuppgång för INVEGA 9 mg och 12 mg jämfört med placebo.

I kliniska prövningar av schizoaffektivt syndrom uppvisade en högre procentandel av INVEGA-behandlade individer (5 %) en viktuppgång på ≥ 7 % jämfört med placebobehandlade individer (1 %). I studien som undersökte två dosgrupper (se avsnitt 5.1) var viktuppgången på ≥ 7 % av kroppsvikten 3 % i lågdosgruppen (3-6 mg), 7 % i gruppen som fick högre dos (9-12 mg) och 1 % i placebogruppen.

Hyperprolaktinemi
I kliniska prövningar av schizofreni observerades ökningar av serumprolaktin för INVEGA hos 67 % av patienterna. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer (t.ex., amenorré, galaktorré, gynekomasti, menstruationsstörningar) sågs hos totalt 2 % av patienterna. Maximala genomsnittliga ökningar av serumprolaktinkoncentrationerna observerades i allmänhet på dag 15 av behandlingen, men värdena låg kvar över baslinjenivåer också vid studiens avslutning.

Klasseffekter
QT-förlängning, ventrikelarytmier (ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi), plötslig oförklarad död, hjärtstopp och torsade de pointes kan uppträda vid behandling med neuroleptika. Fall av venös tromboembolism, inkluderande fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats för neuroleptika, med okänd frekvens.

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon. Säkerhetsprofilen för risperidon kan tillämpas.

Äldre
I en studie utförd på äldre patienter med schizofreni var säkerhetsprofilen likartad den man såg hos patienter som inte tillhörde gruppen äldre. INVEGA har inte studerats på äldre patienter med demens. I kliniska prövningar med vissa andra atypiska neuroleptika har ökad risk för död och cerebrovaskulära händelser rapporterats (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Sammanfattning av säkerhetsprofilen
I en korttids- och två långtidsstudier med paliperidon depottabletter på ungdomar 12 år och äldre med schizofreni var den totala säkerhetsprofilen liknande den som setts hos vuxna. I den poolade ungdomspopulationen med schizofreni (12 år och äldre, N = 545) exponerade för INVEGA var frekvensen och typen av biverkningar liknande dem som setts hos vuxna med undantag för följande

biverkningar som rapporterades oftare hos ungdomar som fick INVEGA än hos vuxna som fick INVEGA (och oftare än med placebo): sedering/somnolens, parkinsonism, viktökning, övre luftvägsinfektion, akatisi och tremor rapporterades som mycket vanliga (≥ 1/10) hos ungdomar; buksmärta, galaktorré, gynekomasti, akne, dysartri, gastroenterit, epistaxis, öroninfektion, ökning av blodtriglycerider och vertigo rapporterades som vanliga (≥ 1/100, < 1/10) hos ungdomar.

Extrapyramidala symtom (EPS)
I en placebokontrollerad korttidsstudie med fast dos på ungdomar var incidensen av EPS högre än placebo för alla doser av INVEGA med en ökad frekvens av EPS vid högre doser. I alla studier på ungdomar var EPS vanligare hos ungdomar än hos vuxna för varje INVEGA-dos.

Viktökning
I den placebokontrollerade korttidsstudien med fast dos på ungdomar hade en högre procentandel av individerna behandlade med INVEGA (6-19 % beroende på dos) en ökning av kroppsvikt med ≥ 7 % jämfört med individer behandlade med placebo (2 %). Det fanns inget tydligt dosförhållande. I den 2-åriga långtidsstudien rapporterade individer som exponerades för INVEGA i både de dubbelblinda och öppna studierna en måttlig viktökning (4,9 kg).

Hos ungdomar ska viktökning jämföras mot förväntad normal tillväxt.

Prolaktin
I den upp till 2 år långa öppna behandlingsstudien av INVEGA på ungdomar med schizofreni inträffade förhöjda prolaktinnivåer i serum hos 48 % av kvinnorna och 60 % av männen. Biverkningar som kan tyda på en ökning av prolaktinnivåer (t.ex. amenorré, galaktorré, menstruella störningar, gynekomasti) rapporterades hos totalt 9,3 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I allmänhet kan man förvänta tecken och symtom som är ett resultat av en uppförstoring av paliperidons kända farmakologiska effekter, dvs. dåsighet och sedering, takykardi och hypotension, QT-förlängning samt extrapyramidala symtom. Torsade de pointes och ventrikelflimmer har rapporterats i samband med överdosering. I fråga om akut överdosering skall man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade.

Man skall även väga in läkemedlets depotkaraktär när man tar ställning till patientens behandlingsbehov och återhämtning. Det finns ingen specifik antidot för paliperidon. Generella understödjande åtgärder skall sättas in. Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ adekvat syresättning och ventilation. Kardiovaskulär övervakning skall påbörjas omedelbart och skall innefatta kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Hypotension och cirkulationskollaps skall behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätska och/eller sympatomimetiska medel. Tillförsel av aktivt kol tillsammans med laxermedel skall övervägas. I fråga om svåra extrapyramidala symtom skall antikolinergika tillföras. Noggrann kontroll och övervakning skall fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX13

INVEGA innehåller en racemisk blandning av (+)- och (-)-paliperidon.

Verkningsmekanism
Paliperidon är en selektiv blockerare av monoamineffekter och har farmakologiska egenskaper som skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptika. Paliperidon binder starkt till serotonerga 5-HT2- och dopaminerga D2-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa1-adrenerga receptorer och, i mindre utsträckning, H1-histaminerga och alfa2-adrenerga receptorer. Den farmakologiska aktiviteten hos (+)- och (-)-enantiomererna av paliperidon är kvalitativt och kvantitativt likartad.

Paliperidon är inte bundet till kolinerga receptorer. Även om paliperidon är en stark D2-antagonist, vilket anses mildra de positiva symtomen på schizofreni, orsakar medlet mindre katalepsi och försämrar de motoriska funktionerna i mindre utsträckning än traditionella neuroleptika. Dominerande central serotoninantagonism kan minska paliperidons tendens att orsaka extrapyramidala biverkningar.

Klinisk effekt
Schizofreni
Effekten hos INVEGA vid behandling av schizofreni fastställdes i tre placebokontrollerade, dubbelblinda, 6-veckor långa multicenterstudier på patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Doserna av INVEGA, vilka varierade mellan de tre studierna, fanns inom intervallet 3 till 15 mg en gång per dag. Det primära effektmåttet var definierat som en minskning av totalpoängen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale; Skattningsskala för positiva och negativa syndrom) så som framgår av nedanstående tabell. PANSS är en validerad skattningskala där man använder fem faktorer för att utvärdera positiva symtom, negativa symtom, desorganiserat tankemönster, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression. Alla prövade doser av INVEGA skilde sig från placebo på dag 4 ($p < 0,05$). Till de fördefinierade sekundära effektmåtten hörde The Personal and Social Performance (PSP) scale och The Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) scale. I alla tre studierna var INVEGA överlägset placebo på PSP och CGI-S. Effekten utvärderades också genom att beräkna behandlingssvar (definieras som en minskning i total PANSS-poäng ≥ 30 %) som sekundärt effektmått.

Schizofrenistudier: Totalpoäng på Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) – förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF för studierna R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 och R076477-SCH-305: Intent-to-Treat-analys					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Genomsnittlig förändring (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-värde (vs placebo)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Genomsnittlig förändring (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-värde (vs placebo)			0,006		< 0,001
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)

R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Genomsnittlig förändring (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-värde (vs placebo)		< 0,001		< 0,001	
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. För alla 3 studierna innefattades en aktiv kontroll (olanzapin i dosen 10 mg). LOCF = last observation carried forward. Den version av PANSS som användes var graderad från 1 till 7. En 15 mg-dos ingick också i studie R076477-SCH-305, men resultaten presenteras inte eftersom detta ligger över den maximala rekommenderade dygnsdosen på 12 mg.

Schizofrenistudier: Andel individer med responderstatus för effektmått-LOCF Studier R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 och R076477-SCH-305: Intent-to-Treat-analys					
	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-värde (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-värde (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-värde (vs placebo)	--	0,001		< 0,001	

I en långtidsstudie utformad för bedömning av upprätthållande av effekten var INVEGA signifikant effektivare än placebo i fråga om att upprätthålla symtomkontroll och fördröja återfall i schizofreni. Efter att ha behandlats för en akut episod i 6 veckor och stabiliserats i ytterligare 8 veckor med INVEGA (i doser mellan 3 och 15 mg en gång per dag) randomiserades patienterna i ett dubbelblint upplägg till att antingen fortsätta med INVEGA eller med placebo tills de fick recidiv av schizofrenisymtomen. Prövningen stoppades i ett tidigt skede av effektskäl då den visade signifikant längre tid till recidiv hos patienter som behandlades med INVEGA jämfört med placebo (p = 0,0053).

Schizoaffektivt syndrom
Effekten av INVEGA för akut behandling av psykotiska eller maniska symtom vid schizoaffektivt syndrom fastställdes i två placebokontrollerade, 6 veckor långa prövningar med vuxna individer (ej äldre). De deltagande individerna 1) uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizoaffektivt syndrom, vilket bekräftades av SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV), 2) hade en total PANSS-poäng på minst 60 och 3) hade framträdande humörrelaterade symtom, vilket bekräftades av en poäng på minst 16 på YMRS-skalan (Young Mania Rating Scale) och/eller Hamilton-skattningsskala 21 för depression (HAM-D21). I populationen fanns individer med schizoaffektiv bipolär typ och depressiv typ. I en av studierna analyserades effekten hos 211 individer som fick flexibel dos INVEGA (3-12 mg en gång dagligen). I den andra studien analyserades effekten hos 203 individer som fick en av de två dosnivåerna av INVEGA: 6 mg med möjlighet att minska till 3 mg (n = 105) eller 12 mg med möjlighet att minska till 9 mg (n = 98) en gång dagligen. I båda studierna deltog personer som fick INVEGA antingen som monoterapi eller som ett tillägg till stämningsstabiliserande läkemedel och/eller antidepressiva läkemedel. Läkemedlet intogs på morgonen utan hänsyn tagen till måltider. Effekten utvärderades med hjälp av PANSS.

Både INVEGA-gruppen i studien med flexibel dos (doser mellan 3 och 12 mg/dag, genomsnittlig administrerad dos var 8,6 mg/dag) och gruppen som fick den högre dosen INVEGA i studien med två

dosnivåer (12 mg/dag med möjlighet att minska till 9 mg/dag) visade bättre effekt än de som fick placebo, mätt med PANSS vid 6 veckor. I gruppen som fick den lägre dosnivån (6 mg/dag med möjlighet att minska till 3 mg/dag) i studien med två dosnivåer, skiljde sig inte INVEGA signifikant från placebo, mätt med PANSS. I båda studierna var det endast ett fåtal individer som fick dosen 3 mg och effekten av denna dos kunde inte fastställas. Statistiskt överlägsna förbättringar av de maniska symtomen, mätt med YMRS (sekundär effektskala), observerades hos patienter från studien med flexibla doser och i gruppen som fick den högre dosen av INVEGA i den andra studien.

Sammantaget visar dessa studier (poolade studiedata) att INVEGA förbättrade de psykotiska och maniska symtomen på schizoaffektivt syndrom jämfört med placebo när det administrerades som monoterapi eller i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel och/eller antidepressiva läkemedel. Totalt sett var emellertid storleksordningen på effekten, mätt med PANSS och YMRS, som observerades för monoterapi större än den som observerades vid samtidig behandling med antidepressiva läkemedel och/eller stämningsstabiliserande läkemedel. I den poolade populationen var vidare INVEGA inte effektivt hos patienter som samtidigt fick stämningsstabiliserande läkemedel och antidepressiva läkemedel med avseende på de psykotiska symtomen, men denna population var liten (30 responders i paliperiodongruppen och 20 responders i placebogruppen). I studie SCA-3001 var dessutom effekten på de psykotiska symtomen mätt med PANSS klart mindre uttalad och nådde inte statistisk signifikans i ITT-populationen hos de patienter som samtidigt fick stämningsstabiliserande läkemedel och/eller antidepressiva läkemedel. En effekt av INVEGA på depressiva symtom har inte påvisats i dessa studier, men har påvisats i en långtidsstudie med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon (beskrivs längre ner i detta avsnitt).

En undersökning av undergrupper gav inga belägg för att behandlingssvaret skiljer sig åt på grund av kön, ålder eller geografisk region. Data var otillräckliga för att kunna undersöka om etnicitet gav upphov till differentiella effekter. Effekten utvärderades också genom att beräkna behandlingssvar (definieras som en minskning i total PANSS-poäng ≥ 30 % och CGI-C-poäng ≤ 2) som sekundärt effektmått.

Studier av schizoaffektivt syndrom: Primärt effektmått, Förändring av total PANSS-poäng från baslinjen från studie R076477-SCA-3001 och R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat-analys				
	Placebo	INVEGA Lägre dos (3-6 mg)	INVEGA Högre dos (9-12 mg)	INVEGA Varierande dos (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Genomsnittlig förändring (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-värde (vs placebo)		0,187	0,003	
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N = 93)			(N = 211)
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Genomsnittlig förändring (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-värde (vs placebo)				< 0,001
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)				-13,5 (2,63)

Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. LOCF = last observation carried forward.

Studier av schizoaffektivt syndrom: Sekundärt effektmått, Andel individer med responderstatus vid effektmått-LOCF: Studier R076477-SCA-3001 och R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat-analys				
	Placebo	INVEGA Lägre dos (3-6 mg)	INVEGA Högre dos (9-12 mg)	INVEGA Varierande dos (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-värde (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-värde (vs placebo)	--			0,046

Svar definieras som en minskning från baslinjen i total PANSS-poäng ≥ 30 % och CGI-C-poäng ≤ 2

I en långtidsstudie utformad för att bedöma hur effekten bibehålls var den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon signifikant effektivare än placebo för att bibehålla symtomkontroll och fördröja återfall av psykotiska, maniska och depressiva symtom på schizoaffektiv sjukdom. Efter att framgångsrikt ha blivit behandlade för en akut psykotisk eller affektiv episod i 13 veckor och stabilisering i ytterligare 12 veckor med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon (doser mellan 50 och 150 mg), randomiserades patienterna till en 15 månader lång dubbelblind återfallsförebyggande period av studien till att antingen fortsätta med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon eller placebo tills de upplevde ett återfall av schizoaffektiva symtom. Studien visade en signifikant längre tid till återfall hos patienter behandlade med den långverkande injicerbara formuleringen av paliperidon jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för INVEGA för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av schizoaffektivt syndrom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Effekten av INVEGA vid behandling av schizofreni hos ungdomar mellan 12 och 14 år har inte fastställts.

Effekten av INVEGA hos ungdomar med schizofreni (INVEGA N = 149, placebo N = 51) studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 6 veckor lång studie med fasta doser inom dosintervallet 1,5 mg/dag till 12 mg/dag och med viktbaserad behandlingsgruppsindelning. Individerna var 12-17 år och uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Effekt utvärderades med PANSS. Studien visade effekten för INVEGA i gruppen ungdomar med schizofreni som fick medelhög dos. Sekundär analys av dosen visade effekt med doserna 3 mg, 6 mg och 12 mg givet en gång dagligen.

Studien av schizofreni på ungdomar: R076477-PSZ-3001: 6-veckor, fast dos, placebokontrollerad studie, Intent-to-Treat-analys. Förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF.				
	Placebo N = 51	INVEGA Låg dos 1,5 mg N = 54	INVEGA Medelhög dos 3 eller 6 mg* N = 48	INVEGA Hög dos 6 eller 12 mg** N = 47
Förändring i PANSS-poäng				
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Genomsnittlig förändring (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-värde (vs placebo)		0,508	0,006	0,086
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)

Responderanalys				
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-värde (vs placebo)		0,479	0,001	0,043

Svar definieras som en minskning från baslinjen i total PANSS-poäng ≥ 20 %
Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. LOCF = last observation carried forward.
*Medelhög dosgrupp: 3 mg för individer < 51 kg, 6 mg för individer ≥ 51 kg
**Högdosgrupp: 6 mg för individer < 51 kg, 12 mg för individer ≥ 51 kg

Effekten av INVEGA vid ett varierande dosintervall från 3 mg/dag till 9 mg/dag hos ungdomar (12 år och äldre) med schizofreni (INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) utvärderades också i en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som omfattade en 8 veckor lång, dubbelblind akut fas och en 18 veckor lång dubbelbind underhållsfas. Förändringen från baslinjen i total PANSS-poäng från vecka 8 till vecka 26 var numeriskt likartad mellan behandlingsgruppen som fick INVEGA respektive aripiprazol. Dessutom var skillnaden i procent av patienter som visade ≥ 20 % förbättring i total PANSS-poäng vecka 26 mellan de två behandlingsgrupperna numeriskt likartad.

Studien av schizofreni på ungdomar: R076477-PSZ-3003: 26 veckor lång, varierande dos, aktivt kontrollerad studie, Intent-to-Treat-analys. Förändring från baslinjevärde till effektmått-LOCF.		
	INVEGA 3-9 mg N = 112	Aripiprazol 5-15 mg N = 114
Förändring i PANSS-poäng **8 veckor, akut effektmått**		
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Genomsnittlig förändring (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-värde (vs aripiprazol)	0,935	
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)	0,1 (1,83)	
Förändring i PANSS-poäng **26 veckor effektmått**		
Genomsnittligt baslinjevärde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Genomsnittlig förändring (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-värde (vs aripiprazol)	0,877	
Skillnad mellan minsta kvadratmedelvärden (SE)	-0,3 (2,20)	
Responderanalys **Effektmått 26 veckor**		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81.6)
Non-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18.4)
P-värde (vs aripiprazol)	0,444	

Svar definieras som en minskning från baslinjen i total PANSS-poäng ≥ 20 %
Observera: Negativ förändring av poängen innebär förbättring. LOCF = last observation carried forward.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för paliperidon efter administrering av INVEGA är dosproportionell inom det rekommenderade kliniska dosområdet.

Absorption
Efter en engångsdos uppvisar INVEGA en gradvis stigande frisättningshastighet som får plasmakoncentrationen av paliperidon att stadigt öka, tills den når maximal plasmakoncentration (C_{max}) ungefär 24 timmar efter dosering. Med dosering av INVEGA en gång per dygn uppnås steady state-koncentrationer av paliperidon inom 4–5 dagars dosering hos de flesta patienter.

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon. Frisättningsegenskaperna hos INVEGA resulterar i minimala fluktuationer max/min jämfört med dem som observerats för risperidon med omedelbar frisättning (fluktuationsindex 38 % kontra 125 %).

Den absoluta orala biotillgängligheten för paliperidon efter administrering av INVEGA är 28 % (90 % CI var 23–33 %).

Administrering av paliperidon depottabletter tillsammans med en standardmåltid med högt fett-/högt kaloriinnehåll ger en ökning av C_{max} och AUC för paliperidon på upp till 50–60 % jämfört med administrering på fastande mage.

Distribution
Paliperidon har snabb distribution. Distributionsvolymen är 487 l. Plasmaproteinbindningsgraden för paliperidon är 74 %. Det binder primärt till α_1-surt glykoprotein och albumin.

Metabolism och eliminering
En vecka efter administrering av en oral engångsdos på 1 mg ^{14}C-märkt paliperidon med omedelbar frisättning hade 59 % av dosen utsöndrats oförändrad i urinen, vilket visar att paliperidon inte metaboliseras i levern i någon större utsträckning. Ungefär 80 % av den tillförda radioaktiviteten återfanns i urinen och 11 % i feces. Fyra metabola vägar har identifierats *in vivo*, men ingen av dem svarar för mer än 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering och bensisoxazolklyvning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns ingen evidens *in vivo* för att dessa isoenzymer spelar någon betydande roll i paliperidons metabolism. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga märkbara skillnader i skenbar clearance av paliperidon efter administrering av INVEGA mellan snabba och långsamma metaboliserare av CYP2D6-substrat. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer visade att paliperidon inte i någon större utsträckning hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, inklusive CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10. CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 och CYP3A5. Den terminala eliminationshalveringstiden för paliperidon är omkring 23 timmar.

In vitro-studier har visat att paliperidon är ett P-gp-substrat och en svag hämmare av P-gp i höga koncentrationer. Inga *in vivo*-data finns att tillgå och den kliniska relevansen är inte känd.

Nedsatt leverfunktion
Paliperidon metaboliseras inte i någon större utsträckning i levern. I en studie av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var plasmakoncentrationerna av fritt paliperidon liknande dem för friska patienter. Data saknas beträffande patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Nedsatt njurfunktion
Eliminationen av paliperidon minskar med avtagande njurfunktion. Totalclearance av paliperidon var minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion med 32 % vid lätt (Kreatinin clearance [CrCl] = 50 till < 80 ml/min), 64 % vid måttligt (CrCl = 30 till < 50 ml/min) och 71 % vid gravt (CrCl = < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion. Den genomsnittliga terminala eliminationshalveringstiden för paliperidon var 24, 40 respektive 51 timmar hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med 23 timmar hos patienter med normal njurfunktion (CrCl ≥ 80 ml/min).

Äldre
Data från en farmakokinetisk studie av äldre patienter (≥ 65 år, n = 26) visade att oralt clearance vid steady state för paliperidon efter administrering av INVEGA var 20 % lägre i jämförelse med yngre vuxna patienter (18–45 år, n = 28). Det fanns dock inga märkbara ålderseffekter i den farmakokinetiska populationsanalysen där schizofrenipatienter ingick efter korrektion av åldersrelaterade minskningar av CrCl.

Ungdomar
Systemexponering för paliperidon hos ungdomar (15 år och äldre) var jämförbar med den hos vuxna. Hos ungdomar som vägde < 51 kg observerades 23 % högre exponering än hos ungdomar som vägde ≥ 51 kg. Ålder ensamt påverkade inte paliperidonexponeringen.

Etnicitet
Farmakokinetisk populationsanalys gav inga belägg för etnicitetsrelaterade skillnader i paliperidons farmakokinetik efter administrering av INVEGA.

Kön
Oralt clearance av paliperidon efter administrering av INVEGA är ungefär 19 % lägre hos kvinnor än hos män. Denna skillnad förklaras till största delen av skillnader mellan män och kvinnor i fråga om fettfri kroppsmassa och kreatininclearance.

Rökstatus
Baserat på *in vitro*-studier där man använt humana leverenzymer utgör paliperidon inte något substrat för CYP1A2, varför rökning inte bör ha någon effekt på paliperidons farmakokinetik. En populationsfarmakokinetisk analys visade något lägre exponering för paliperidon hos rökare jämfört med icke-rökare. Det är dock osannolikt att denna skillnad skulle vara av klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på råtta och hund med upprepad dosering av paliperidon visade i huvudsak farmakologiska effekter, såsom sedering och prolaktinmedierade effekter på bröstkörtlar och genitalier. Paliperidon var inte teratogent på råtta och kanin. I reproduktionsstudier på råtta med risperidon, vilket i stor utsträckning omvandlas till paliperidon hos råtta och människa, sågs minskad födelsevikt och överlevnad hos avkomman. Andra dopaminantagonister har, när de givits till dräktiga djur, orsakat negativa effekter på inlärning och motorisk utveckling hos avkomman. Paliperidon var inte gentoxiskt i ett använt testbatteri. I orala karcinogenicitetsstudier av risperidon på råtta och mus observerades ökningar av hypofysadenom (mus), endokrina pankreasadenom (råtta) och bröstkörteladenom (båda djurslagen). Dessa tumörer kan relateras till förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har i form av risk för människa är inte känd.

I en 7 veckor lång studie på unga råttor administrerades orala doser av paliperidon upp till 2,5 mg/kg/dag, motsvarande en exponering som var ungefär densamma som den kliniska exponeringen baserad på AUC, observerades inga effekter på tillväxt, könsmognad och reproduktionsförmåga. Paliperidon hämmade inte utvecklingen av det neurologiska beteendet hos hanar vid doser upp till 2,5 mg/kg/dag. Vid 2,5 mg/kg/dag till honor noterades effekt på inlärning och minne. Effekten noterades inte efter utsättande av behandling. I en 40 veckors toxicitetsstudie på unga hundar med orala doser av risperidon (som i stor omfattning omvandlas till paliperidon) upp till 5 mg/kg/dag, observerades effekter på könsmognad, tillväxt av rörben och bentäthet i femur från 3 gånger den kliniska exponeringen baserad på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

3 mg
Tablettkärna:
Polyetylenoxid 200K
Natriumklorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyra
Butylhydroxitoluen (E321)
Järnoxid (gul) (E172)
Polyetylenoxid 7000K
Järnoxid (röd) (E172)
Hydroxietylcellulosa
Polyetylenglykol 3350
Cellulosaacetat

Ytterhölje:
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Triacetin
Karnaubavax

Märkbläck:
Järnoxid (svart) (E172)
Propylenglykol
Hypromellos

6 mg
Tablettkärna:
Polyetylenoxid 200K
Natriumklorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyra
Butylhydroxitoluen (E321)
Polyetylenoxid 7000K
Järnoxid (röd) (E172)
Hydroxietylcellulosa
Polyetylenglykol 3350
Cellulosaacetat

Ytterhölje:
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Polyetylenglykol 400
Järnoxid (gul) (E172)
Järnoxid (röd) (E172)
Karnaubavax

Märkbläck:
Järnoxid (svart) (E172)
Propylenglykol
Hypromellos

9 mg
Tablettkärna:
Polyetylenoxid 200K
Natriumklorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyra
Butylhydroxitoluen (E321)
Polyetylenoxid 7000K
Järnoxid (röd) (E172)
Järnoxid (svart) (E172)
Hydroxietylcellulosa
Polyetylenglykol 3350
Cellulosaacetat

Ytterhölje:
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Polyetylenglykol 400

Järnoxid (röd) (E172)
Karnaubavax

Märkbläck:
Järnoxid (svart) (E172)
Propylenglykol
Hypromellos

12 mg
Tablettkärna:
Polyetylenoxid 200K
Natriumklorid
Povidon (K29-32)
Stearinsyra
Butylhydroxitoluen (E321)
Polyetylenoxid 7000K
Järnoxid (röd) (E172)
Järnoxid (gul) (E172)
Hydroxietylcellulosa
Polyetylenglykol 3350
Cellulosaacetat

Ytterhölje:
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Polyetylenglykol 400
Järnoxid (gul) (E172)
Karnaubavax

Märkbläck:
Järnoxid (svart) (E172)
Propylenglykol
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burkar: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.
Blister: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar:
Vit burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med induktionsförslutning och barnskyddande förslutning av polypropen. Varje burk innehåller två påsar med 1 g torkmedel kiselgel (kiseldioxid) (påsarna är av livsmedelsgodkänd polyeten).

Förpackningsstorlekar på 30 respektive 350 depottabletter.

Blister:
Polyvinylkloridlaminerad (PVC) med folieskikt av polyklortrifluoreten (PCTFE)/aluminium.
Förpackningsstorlekar på 14, 28, 30, 49, 56 och 98 depottabletter.

eller

Vit polyvinylkloridlaminerad (PVC) med folieskikt av polyklortrifluoreten (PCTFE)/aluminium.
Förpackningsstorlekar på 14, 28, 30, 49, 56 och 98 depottabletter.

eller

Orienterad polyamid (OPA)-aluminium-polyvinylklorid (PVC)/aluminium med perforerbart barnskyddande blister.
Förpackningsstorlekar på 14, 28, 49, 56 och 98 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3 mg
EU/1/07/395/001 - 005
EU/1/07/395/021 - 025
EU/1/07/395/041 - 044
EU/1/07/395/057 - 058
EU/1/07/395/065 - 067

6 mg
EU/1/07/395/006 - 010
EU/1/07/395/026 - 030
EU/1/07/395/045 - 048
EU/1/07/395/059 - 060
EU/1/07/395/068 - 070

9 mg
EU/1/07/395/011 - 015
EU/1/07/395/031 - 035
EU/1/07/395/049 - 052
EU/1/07/395/061 - 062
EU/1/07/395/071 - 073

12 mg
EU/1/07/395/016 - 020
EU/1/07/395/036 - 040

EU/1/07/395/053 - 056
EU/1/07/395/063 - 064
EU/1/07/395/074 - 076

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25 juni 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 14 maj 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR PVC-PCTFE/ALUMINIUMBLISTER (för vit och genomskinlig blister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 3 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 6 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 9 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 12 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

3 mg tabletter
Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 depottabletter
28 depottabletter
30 depottabletter
49 depottabletter
56 depottabletter
98 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Sväljes hela, skall inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/065 - GENOMSKINLIG
28 depottabletter - EU/1/07/395/001 - GENOMSKINLIG
30 depottabletter - EU/1/07/395/002 - GENOMSKINLIG
49 depottabletter - EU/1/07/395/003 - GENOMSKINLIG
56 depottabletter - EU/1/07/395/004 - GENOMSKINLIG
98 depottabletter - EU/1/07/395/005 - GENOMSKINLIG

14 depottabletter - EU/1/07/395/066 - VIT
28 depottabletter - EU/1/07/395/021 - VIT
30 depottabletter - EU/1/07/395/022 - VIT
49 depottabletter - EU/1/07/395/023 - VIT
56 depottabletter - EU/1/07/395/024 - VIT
98 depottabletter - EU/1/07/395/025 - VIT

6 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/068 - GENOMSKINLIG
28 depottabletter - EU/1/07/395/006 - GENOMSKINLIG
30 depottabletter - EU/1/07/395/007 - GENOMSKINLIG
49 depottabletter - EU/1/07/395/008 - GENOMSKINLIG
56 depottabletter - EU/1/07/395/009 - GENOMSKINLIG
98 depottabletter - EU/1/07/395/010 - GENOMSKINLIG

14 depottabletter - EU/1/07/395/069 - VIT
28 depottabletter - EU/1/07/395/026 - VIT

30 depottabletter - EU/1/07/395/027 - VIT
49 depottabletter - EU/1/07/395/028 - VIT
56 depottabletter - EU/1/07/395/029 - VIT
98 depottabletter - EU/1/07/395/030 - VIT

9 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/071 - GENOMSKINLIG
28 depottabletter - EU/1/07/395/011 - GENOMSKINLIG
30 depottabletter - EU/1/07/395/012 - GENOMSKINLIG
49 depottabletter - EU/1/07/395/013 - GENOMSKINLIG
56 depottabletter - EU/1/07/395/014 - GENOMSKINLIG
98 depottabletter - EU/1/07/395/015 - GENOMSKINLIG

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

12 mg
14 depottabletter - EU/1/07/395/074 - GENOMSKINLIG
28 depottabletter - EU/1/07/395/016 - GENOMSKINLIG
30 depottabletter - EU/1/07/395/017 - GENOMSKINLIG
49 depottabletter - EU/1/07/395/018 - GENOMSKINLIG
56 depottabletter - EU/1/07/395/019 - GENOMSKINLIG
98 depottabletter - EU/1/07/395/020 - GENOMSKINLIG

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

invega 3 mg
invega 6 mg
invega 9 mg

invega 12 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PVC-PTFE/ALU-BLISTER, 7 & 10 TABLETTER (för vit och genomskinlig blister)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

paliperidon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUMBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 3 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 6 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 9 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 12 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

3 mg tabletter
Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 depottabletter
28 depottabletter
49 depottabletter
56 depottabletter
98 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Sväljes hela, skall inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

OPA-ALU-PVC/ALU-BLISTER, 7 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

paliperidon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån, Tis, Ons, Tors, Fre, Lör, Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 3 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 6 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 9 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 12 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

3 mg tabletter
Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 depottabletter
350 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Sväljes hela, skall inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

paliperidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 3 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 6 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 9 mg paliperidon.
Varje depottablett innehåller 12 mg paliperidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

3 mg tabletter
Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 depottabletter
350 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Sväljes hela, skall inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad INVEGA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder INVEGA
3. Hur du använder INVEGA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur INVEGA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad INVEGA är och vad det används för

INVEGA innehåller den aktiva substansen paliperidon som tillhör gruppen antipsykotiska läkemedel (neuroleptika).

INVEGA används för att behandla schizofreni hos vuxna och ungdomar 15 år och äldre.

Schizofreni är en sjukdom med symtom i form av att man hör, ser eller uppfattar saker som inte finns, har vanföreställningar, är överdrivet misstänksam, blir tillbakadragen, talar osammanhängande och får en beteende- och känslomässig utarmning. Personer med denna sjukdom kan också känna sig nedstämda, oroliga, skuldtyngda eller spända.

INVEGA används också för att behandla schizoaffektivt syndrom hos vuxna.

Schizoaffektivt syndrom är ett psykiatriskt tillstånd där den drabbade upplever en kombination av olika schizofrenisymtom (som de som anges ovan) och därutöver symtom på humörstörningar (känner ett stort lyckorus, känner sig ledsen, upprörd, förvirrad, drabbas av sömnlöshet, ovanlig pratsamhet, tappar intresset för vardagliga aktiviteter, sover för mycket eller för lite, äter för mycket eller för lite och har återkommande tankar på självmord).

INVEGA kan bidra till att lindra symptomen på din sjukdom och hindra dina symptom från att komma tillbaka.

2. Vad du behöver veta innan du använder INVEGA

Använd inte INVEGA
- om du är allergisk mot paliperidon, risperidon, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder INVEGA.

- Patienter med schizoaffektivt syndrom som behandlas med detta läkemedel ska följas upp noga för att se om ett eventuellt skifte från maniska till depressiva symtom äger rum.
- Detta läkemedel har inte studerats på äldre patienter med demens. Äldre patienter med demens, som behandlas med andra liknande typer av läkemedel, kan ha ökad risk att få slaganfall eller att dö (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).
- om du har Parkinsons sjukdom eller demens.
- om du någon gång har fått diagnos på ett tillstånd där symtomen bland annat är feber och muskelstelhet (kallas också malignt neuroleptikasyndrom).
- om du någon gång har haft avvikande rörelser i tunga eller ansikte (tardiv dyskinesi). Du bör känna till att båda dessa tillstånd kan orsakas av denna typ av läkemedel.
- om du vet att du tidigare haft låga nivåer av vita blodkroppar (orsakad av andra läkemedel eller inte).
- om du är diabetiker eller har anlag för att få diabetes.
- om du har en hjärtsjukdom eller tar behandling mot hjärtsjukdom som gör att blodtrycket kan bli lågt.
- om du har epilepsi.
- om du har en sjukdom som påverkar sväljnings-, mag- eller tarmfunktion, där sväljningsförmågan eller de normala tarmrörelserna är försämrade.
- om du har sjukdomar som har samband med diarré.
- om du har njurproblem.
- om du har leverproblem.
- om du har förlängd och/eller smärtsam erektion.
- om du har störningar i reglering av kroppstemperaturen eller har förhöjd kroppstemperatur.
- om du har en onormalt hög nivå av hormonet prolaktin i blodet eller om du har en tumör som kan vara prolaktinberoende.
- om du eller någon annan i din familj har haft blodproppar, eftersom antipsykotiska läkemedel har förknippats med bildningen av blodproppar.

Om du har något av dessa tillstånd, tala med din läkare eftersom han/hon kan vilja anpassa din dosering eller följa upp dig med kontroller under en tid.

En farligt låg nivå av en viss typ av vita blodkroppar som behövs för att bekämpa infektion i blodet har i sällsynta fall setts hos patienter som tar INVEGA. Din doktor kan komma att kontrollera dina nivåer av vita blodkroppar.

INVEGA kan orsaka viktökning. Påtaglig viktökning kan ha en negativ inverkan på din hälsa. Din läkare ska kontrollera din kroppsvikt regelbundet.

Eftersom diabetes eller försämring av befintlig diabetes har setts hos patienter som använder INVEGA ska din läkare kontrollera om du visar tecken på högt blodsocker. Hos patienter med befintlig diabetes ska blodsocker kontrolleras regelbundet.

Vid gråstarr operation (katarakt) kan det förekomma att pupillen (den svarta cirkeln i ögats mitt) inte ökar i storlek så mycket som behövs. Dessutom kan man få nedsatt muskelspänning i iris (ögats färgade del) under operationen och det kan leda till ögonskador. Om du har en ögonoperation inplanerad måste du informera din ögonläkare om att du använder detta läkemedel.

Barn och ungdomar
INVEGA ska inte användas till barn och ungdomar under 15 år för behandling av schizofreni.

INVEGA ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år för behandling av schizoaffektivt syndrom.

Detta beror på att det okänt om INVEGA är säkert och effektivt hos dessa åldersgrupper.

Andra läkemedel och INVEGA
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.
Störningar i hjärtats elektriska funktion kan uppstå när denna medicin tas tillsammans med vissa hjärtläkemedel som kontrollerar hjärtats rytm, eller vissa typer av läkemedel såsom antihistaminer, antimalariamedel eller andra antipsykotiska medel.

Eftersom detta läkemedel i första hand har effekt i hjärnan kan störningar av andra läkemedel (eller alkohol) som också verkar i hjärnan uppstå, beroende på den sammantagna effekten på hjärnfunktionen.

Eftersom detta läkemedel kan sänka blodtrycket ska försiktighet iakttas när detta läkemedel används tillsammans med andra läkemedel som sänker blodtrycket.

Detta läkemedel kan minska effekten av läkemedel mot Parkinsons sjukdom och myrkrypningar i benen (t.ex. levodopa).

Effekten av detta läkemedel kan påverkas om du tar läkemedel som påverkar rörelsehastigheten i tarmen (t.ex. metoklopramid).

En minskning av dosen av detta läkemedel bör övervägas när detta läkemedel ges samtidigt som valproat.

Användning av risperidon taget oralt (via munnen) tillsammans med detta läkemedel rekommenderas inte eftersom kombinationen av dessa två läkemedel kan ge mer biverkningar.

INVEGA bör användas med försiktighet med läkemedel som ökar aktiviteten i det centrala nervsystemet (psykostimulantia, t.ex. metylfenidat).

INVEGA med alkohol
Alkohol ska undvikas när man behandlas med detta läkemedel.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du bör inte använda detta läkemedel under graviditet, såvida du inte har diskuterat detta med din läkare. Hos nyfödda barn vars mammor har tagit paliperidon under den sista trimestern (de sista tre månaderna av graviditeten), kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnighet, upprördhet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom kan du behöva kontakta din läkare.
Du bör inte amma när du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Yrsel och synproblem kan uppträda under behandling med detta läkemedel (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Detta bör vägas in då full vakenhet krävs, t.ex. då man kör bil eller hanterar maskiner.

INVEGA innehåller laktos
3 mg-tabletten av detta läkemedel innehåller laktos, en typ av socker. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

INVEGA innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder INVEGA

Använd detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.

Användning till vuxna
Rekommenderad dos till vuxna är 6 mg en gång dagligen som intas på morgonen. Dosen kan ökas eller minskas av din läkare inom dosintervallet 3 mg till 12 mg en gång dagligen för schizofreni eller 6 mg till 12 mg en gång dagligen för schizoaffektivt syndrom. Detta beror på hur bra läkemedlet fungerar för dig.

Användning för ungdomar
Rekommenderad startdos för behandling av schizofreni hos ungdomar 15 år och äldre är 3 mg en gång per dag på morgonen.

Till ungdomar som väger 51 kg eller mer kan dosen ökas till mellan 6 mg och 12 mg en gång per dag.

Till ungdomar som väger mindre än 51 kg kan dosen ökas till 6 mg en gång per dag.

Läkaren bestämmer hur mycket du ska få. Hur mycket du får beror hur bra läkemedlet fungerar för dig.

Hur och när ska du ta INVEGA
Detta läkemedel ska tas via munnen, och tabletterna ska sväljas hela med vatten eller annan dryck. Tabletterna får inte tuggas, brytas eller krossas.

Detta läkemedel ska tas varje morgon, tillsammans med frukost eller utan frukost, men på samma sätt varje dag. Växla inte mellan att ta detta läkemedel tillsammans med frukost en dag och utan frukost nästa dag.

Det aktiva innehållsämnet, paliperidon, löses ut när man svalt tabletten, och tablettskalet passerar ut ur kroppen med avföringen.

Patienter med njurproblem
Läkaren kan justera dosen av detta läkemedel beroende på hur dina njurar fungerar

Äldre
Om du har nedsatt njurfunktion kan din läkare vilja sänka din dos av detta läkemedel.

Om du har använt för stor mängd av INVEGA
Kontakta genast din läkare. Du kan drabbas av sömnighet, trötthet, avvikande kroppsrörelser, problem med att stå och gå, yrsel beroende på lågt blodtryck samt onormala hjärtslag.

Om du har glömt att använda INVEGA
Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du har missat en dos, ta då nästa dos dagen efter den du missade. Om du har missat två doser eller fler, kontakta din läkare.

Om du slutar att använda INVEGA
Sluta inte ta detta läkemedel eftersom du kommer att förlora effekterna av läkemedlet. Du ska inte sluta ta detta läkemedel, såvida du inte blivit ombedd av din läkare att göra det, eftersom dina symtom kan komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du:

- får blodproppar, särskilt i benen (symtomen är svullnad, smärta och rodnad på benen), vilka kan transporteras genom blodkärlen till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter. Om du upplever några av dessa symtom ska du omedelbart söka vård.
- har demens och upplever en plötslig mental förändring eller plötslig svaghet eller domningar i ansikte, armar eller ben, särskilt på en sida, eller sluddrigt tal, även under en kort period. Detta kan vara tecken på stroke.
- upplever feber, muskelstelhet, svettningar eller sänkt medvetandegrad (ett tillstånd som kallas ”malignt neuroleptikasyndrom”). Omedelbar medicinsk behandling kan behövas.
- är en man och upplever ihållande och smärtsam erektion. Detta kallas priapism. Omedelbar medicinsk behandling kan behövas.
- upplever ofrivilliga rytmiska rörelser i tungan, munnen och ansiktet. Behandlingen med paliperidon kan behöva avslutas.
- drabbas av en allvarlig allergisk reaktion som kännetecknas av feber, svullnad av mun, ansikte, läppar eller tunga, andnöd, klåda, hudutslag, och ibland blodtrycksfall (en s.k. anafylaktisk reaktion).

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- svårigheter att somna eller sova utan avbrott
- parkinsonism: det här tillståndet kan innefatta långsam eller försämrad rörelseförmåga, känsla av spända eller stela muskler (som gör dina rörelser ryckiga) och ibland även en känsla av att rörelsen fastnar (stannar upp) och sedan återupptas. Andra tecken på parkinsonism innefattar en långsam släpande gång, skakningar vid vila, ökad salivproduktion och/eller dreglande, och en avsaknad av ansiktsuttryck.
- rastlöshet
- känner sig sömnig eller mindre alert
- huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- infektion i luftvägarna (bronkit), förkylningssymtom, bihåleinflammation, urinvägsinfektion, influensaliknande känsla
- viktökning, ökad aptit, viktnedgång, minskad aptit
- upprymd sinnesstämning (mani), irritation, depression, ångest
- dystoni: detta är ett tillstånd som innefattar långsamma eller ihållande ofrivilliga muskelsammandragningar. Dystoni kan påverka vilken del av kroppen som helst (och leda till en onormal kroppshållning) men påverkar ofta musklerna i ansiktet, inklusive onormala rörelser i ögon, mun, tunga eller käke.
- yrsel
- dyskinesi: detta är ett tillstånd som innefattar ofrivilliga muskelrörelser och kan inkludera upprepade, krampaktiga eller förvridna rörelser eller ryckningar
- tremor (skakningar)
- dimsyn
- störning i ledningen mellan övre och nedre delarna av hjärtat, onormal elektrisk ledning i hjärtat, förlängt QT-intervall från hjärtat, långsam hjärtrytm, snabb hjärtrytm
- lågt blodtryck när du reser dig upp (följaktligen kan vissa INVEGA-användare känna sig svaga, yra eller svimma då de ställer sig eller sitter upp plötsligt), högt blodtryck
- halsont, hosta, nästäppa
- obehag eller smärta från buken, kräkningar, illamående, förstoppning, diarré, magbesvär, torr mun, tandvärk
- ökade nivåer av levertransaminaser i blodet
- klåda, utslag

- ben- eller muskelvärk, ryggsmärta, ledsmärta
- uteblivna menstruationsperioder
- feber, svaghet, trötthet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till än 1 av 100 användare):
- lunginflammation, luftvägsinfektion, infektion i urinblåsan, öroninfektion, halsfluss
- minskning av antalet vita blodkroppar, minskning av antalet blodplättar (som gör att du slutar blöda), blodbrist (anemi), minskning av röda blodkroppar
- INVEGA kan öka dina nivåer av ett hormon som kallas ”prolaktin” vilket ses med ett blodprov (detta kan men behöver inte ge symtom). Symtom av höga prolaktinnivåer hos män kan vara svullna bröst, svårigheter att få eller bibehålla erektion eller annan sexuell dysfunktion. Hos kvinnor kan symtomen vara obehag från brösten, mjölkläckage, missade menstruationsperioder eller andra problem med menstruationscykeln.
- diabetes eller försämrad diabetes, högt blodsocker, ökat midjemått, aptitförlust med näringsbrist och låg kroppsvikt som följd, hög nivå av triglycerider (en typ av blodfett)
- sömnstörning, förvirring, minskad sexlust, oförmåga att få orgasm, nervositet, mardrömmar
- tardiv dyskinesi (ofrivilliga ryckande rörelser i ansikte, tunga eller andra delar av kroppen). Berätta genast för din läkare om du upplever ofrivilliga rytmiska rörelser av tungan, munnen eller ansiktet. Behandlingen med INVEGA kan behöva avslutas.
- krampanfall, svimning, ett rastlöst behov att röra på delar av kroppen, yrsel när man ställer sig upp, uppmärksamhetssvårigheter, talsvårigheter, smakförlust eller onormal smakupplevelse, minskad känsla i huden för beröring och smärta, pirrande eller stickande känsla, eller domningar i huden
- överkänslighet mot ljus, ögoninfektion, torra ögon
- känsla av att det snurrar (svindel), ringningar i öronen, öronsmärta
- oregelbundna hjärtslag, onormal elektrisk signal i hjärtat (elektrokardiogram eller EKG), en fladdrande eller dunkande känsla i bröstkorgen (hjärtklappning)
- lågt blodtryck
- andnöd, pipande och väsande andning, näsblod
- svullen tunga, mag- eller tarminfektion, sväljsvårigheter, omättlig gasbildning
- ökad gamma-GT (ett leverenzym kallat gamma-glutamyltransferas) i blodet, ökade nivåer av leverenzymer i blodet
- utslag (nässelutslag), håravfall, eksem, akne
- ökning av CK (kreatinfosfokinas) i blodet, ett enzym som ibland frisätts under muskelnedbrytning, muskelspasmer, ledstelhet, ledsvullnad, muskelsvaghet, nacksmärta
- urininkontinens (bristande kontroll), täta trängningar, oförmåga att kissa, smärta av att kissa
- erektionssvårigheter, ejakulationsstörning (utlösning)
- uteblivna menstruationsperioder eller andra problem med menstruationscykeln (kvinnor), mjölkläckage från brösten, sexuell dysfunktion, bröstsmärta, obehag från brösten
- svullnad av ansikte, mun, ögon eller läppar, svullnad i kroppen, armar eller ben
- frossa, höjning av kroppstemperaturen
- förändring i sättet att gå
- törstkänsla
- smärta i bröstkorgen, obehagskänsla i bröstkorgen, sjukdomskänsla
- fall.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
- ögoninfektion, nagelsvamp, hudinfektion, hudinflammation orsakad av kvalster
- farligt låga nivåer av en viss typ av vita blodkroppar som behövs för att skydda dig mot infektion i blodet
- minskning av den typ av vita blodkroppar som hjälper till att skydda dig mot infektioner, ökning av eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet
- allvarliga allergiska reaktioner som kännetecknas av feber, svullen mun, ansikte, läppar eller tunga, andnöd, klåda, utslag och ibland blodtrycksfall, allergisk reaktion
- socker i urinen

- avvikande nivåer av ett hormon som reglerar urinvolymen
- livshotande komplikationer till följd av okontrollerad diabetes
- farligt överdrivet intag av vatten, lågt blodsocker, överdrivet vattendrickande, ökat kolesterol i ditt blod
- gå i sömnen
- orörlighet och brist på reaktionsförmåga i vaket tillstånd (katatoni)
- brist på känslor
- malignt neuroleptikasyndrom (förvirring, minskad medvetandegrad eller medvetslöshet, hög feber och allvarlig muskelstelhet)
- medvetandeförlust, balansstörning, onormal koordination
- problem med blodkärl i hjärnan, koma till följd av okontrollerad diabetes, svarar inte på stimulering, låg medvetandegrad, huvudskakningar
- glaukom (ökat tryck inuti ögat), ökat tårflöde, röda ögon, problem med ögonrörelser, ögonrullning
- förmaksflimmer (en onormal hjärtrytm), snabba hjärtslag då man ställer sig upp
- blodproppar, särskilt i benen (symtomen är svullnad, smärta och rodnad på benen), kan transporteras genom blodkärlen till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter. Om du upplever några av dessa symtom ska du omedelbart söka vård.
- minskad mängd syre i delar av kroppen (på grund av minskat blodflöde), flushing (värmekänsla och rodnad i huden)
- svårt att andas under sömn (sömnapné), snabb ytlig andning
- lunginflammation till följd av inandning av föda, stopp (täppthet) i luftvägarna, röststörning
- stopp i tarmen, avföringsinkontinens, mycket hård avföring, avsaknad av tarmmuskelrörelser (orsakar stopp)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- inflammation i bukspottskörteln
- allvarlig allergisk reaktion med svullnad som kan inkludera halsen och leda till svårigheter att andas
- förtjockning av huden, torr hud, hudrodnad, missfärgning av huden, flagnande kliande hårbotten eller hud, mjäll
- nedbrytning av muskelfiber och smärta i muskler (rabdomyolys), onormal kroppshållning
- priapism (förlängd peniserektion vilket kan kräva operation)
- utveckling av bröst hos män, förstoring av bröstkörtlarna, utsöndring från brösten, flytningar från underlivet
- fördröjning av menstruationsperioder, bröstförstoring
- mycket låg kroppstemperatur, sänkning av kroppstemperatur
- utsättningssymtom.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):
- stopp i blodflödet i lungorna
- ökad insulinnivå i ditt blod (ett hormon som reglerar blodsockernivåerna).

Följande biverkningar har setts vid användning av ett annat läkemedel som heter risperidon, vilket är väldigt likt paliperidon, dessa kan också förväntas vid behandling med INVEGA: sömnrelaterad ätstörning, andra typer av blodkärlsproblem i hjärnan, knastrande andningsljud och allvarliga eller livshotande utslag med blåsor och flagnande hud som kan börja i och kring mun, näsa, ögon eller könsorgan och sprida sig till andra delar av kroppen (Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys). Ögonproblem under gråstarroperationer (katarakt) kan också förekomma. Under gråstarroperationer kan ett tillstånd som kallas ”Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)” förekomma om du använder eller har använt INVEGA. Om du ska genomgå gråstarroperation måste du informera din ögonläkare att du använder eller har använt detta läkemedel.

Ytterligare biverkningar hos ungdomar
Ungdomar upplevde i allmänhet liknande biverkningar som dem som sågs hos vuxna med undantag för följande bilverkningar som var mer vanliga:

- trötthetskänsla eller mindre pigg
- parkinsonism: Detta tillstånd kan omfatta långsam eller nedsatt rörelseförmåga, stelhetskänsla eller stramhet i musklerna (gör rörelserna ryckiga) och ibland även en känsla av ”rörelsefrysning” för att därefter starta på nytt. Andra tecken på parkinsonism omfattar långsam hasande gång, skakningar i vila, ökad salivutsöndring och/eller drägling och avsaknad av uttryck i ansiktet.
- viktökning
- vanliga förkylningssymtom
- rastlöshet
- tremor (skakningar)
- magsmärta
- mjölkläckage från brösten hos flickor
- bröstsvullnad hos pojkar
- akne
- talsvårigheter
- mag- eller tarminfektion
- näsblödningar
- öroninfektion
- höga blodfetter (triglycerider)
- yrsel (vertigo).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur INVEGA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på blistren/burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Burkar: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.
Blister: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är paliperidon
Varje INVEGA 3 mg depottablett innehåller 3 mg paliperidon.
Varje INVEGA 6 mg depottablett innehåller 6 mg paliperidon.
Varje INVEGA 9 mg depottablett innehåller 9 mg paliperidon.
Varje INVEGA 12 mg depottablett innehåller 12 mg paliperidon.

Övriga innehållsämnen är:
Dragerad tablettkärna:
Polyetylenoxid 200K
Natriumklorid
Povidon (K29-32)

Stearinsyra
Butylhydroxitoluen (E321)
Järnoxid (gul) (E172) (endast 3 och 12 mg-tabletten)
Polyetylenoxid 7000K
Järnoxid (röd) (E172)
Hydroxietylcellulosa
Polyetylenglykol 3350
Cellulosaacetat
Järnoxid (svart) (E172) (endast 9 mg-tabletten)

Färgat ytterhölje:
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Polyetylenglykol 400 (endast 6, 9 och 12 mg-tabletten)
Järnoxid (gul) (E172) (endast 6 och 12 mg-tabletten)
Järnoxid (röd) (E172) (endast 6 och 9 mg-tabletten)
Laktosmonohydrat (endast 3 mg-tabletten)
Triacetin (endast 3 mg-tabletten)
Karnaubavax

Märkbläck:
Järnoxid (svart) (E172)
Propylenglykol
Hypromellos

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
INVEGA depottabletter är kapselformade. 3 mg-tabletten är vit och märkt ”PAL 3”, 6 mg-tabletten är beige och märkt ”PAL 6”, 9 mg-tabletten är rosa och märkt ”PAL 9”, 12 mg-tabletten är mörkgul och märkt ”PAL 12”. Samtliga tabletter finns i följande förpackningsstorlekar:

- Burkar: Tabletterna tillhandahålls i en plastburk med ett barnskyddande plastlock. Varje burk innehåller antingen 30 eller 350 tabletter. Varje burk innehåller två påsar med kiselgel som finns där för att ta upp fukt och hålla tabletterna torra.
- Blister: tabletterna tillhandahålls i blister förpackade i kartonger med 14, 28, 30, 49, 56 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
”Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.:+359 2 489 94 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

Lietuva
UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/ Tel: +32 14 64 94 11

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.