

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter

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

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

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

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Skizofreni (voksne)

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

Skizo-afektiv psykose (voksne)

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

Skift til andre antipsykotika

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

Ældre

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

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

Andre særlige befolkningsgrupper

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

Administration

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

QT-interval

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

Malignt neuroleptikasyndrom

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

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

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

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

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

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

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

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

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

Vægtøgning

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

Hyperprolaktinæmi

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

Ortostatisk hypotension

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

Krampeanfald

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

Potentiale for gastrointestinal obstruktion

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

Tilstande med mindsket gastrointestinal transittid

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre patienter med demens

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

Overordnet mortalitet

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

Cerebrovaskulære bivirkninger

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

Parkinsons sygdom og demens med Lewy-legemer

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

Priapisme

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

Regulering af legemstemperatur

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

Venøs tromboemboli

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

Antiemetisk effekt

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Intraoperativt floppy iris syndrom

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

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

Hjælpstoffer

Laktoseindhold (vedrører kun 3 mg tabletter)

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

Natriumindhold

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

INVEGAs potentielle indvirkning på andre lægemidler

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

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

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

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

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

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

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

Andre lægemidlers potentielle indvirkning på INVEGA

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

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

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

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

Samtidig brug af INVEGA og risperidon

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

Samtidig brug af INVEGA og psykostimulanser

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

De prækliniske studier viste ingen relevante virkninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Voksne

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

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

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

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

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

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

^a Se under 'Hyperprolaktinæmi' nedenfor.

^b Se under 'Ekstrapyramidale symptomer' nedenfor.

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

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

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

Bivirkninger observeret med lægemidler indeholdende risperidon

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

Psykiske forstyrrelser: søvnrelateret spiseforstyrrelse

Nervesystemet: cerebrovaskulær lidelse

Øjne: floppy iris syndrom (intraoperativt)

Luftveje, thorax og mediastinum: rallen

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

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

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

Vægtøgning

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

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

Hyperprolaktinæmi

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

Klasseeffekt

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

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

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

Vægtøgning

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

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

Prolaktin

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Generelt udgør de forventede tegn og symptomer en forstærkning af paliperidons kendte farmakologiske virkninger, dvs. døsigthed og sedation, takykardi og hypotension, forlængelse af QT-intervallet og ekstrapyramidale symptomer. Torsades de pointes og ventrikulær fibrillation er rapporteret i forbindelse med overdosering. I tilfælde af akut overdosering bør der tages højde for muligheden for polyfarmaci.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Klinisk virkning

Skizofreni

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

behandlingsrespons (defineret som reduktion i samlet PANSS-score ≥ 30 %) som et sekundært endepunkt.

Skizofreni-studier: Samlet PANSS-score – ændring fra <i>baseline</i> til effektmål – LOCF for studierne R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305: <i>intent-to-treat</i> -analysesæt					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Gennemsnitlig ændring (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-værdi (vs. placebo)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Forskel i gennemsnitlig LS (= <i>least squares</i>) (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Gennemsnitlig ændring (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-værdi (vs. placebo)			0,006		< 0,001
Forskel i gennemsnitlig LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Gennemsnitlig <i>baseline</i> (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Gennemsnitlig ændring (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-værdi (vs. placebo)		< 0,001		< 0,001	
Forskel i gennemsnitlig LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

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

Skizofreni-studier: Andelen af forsøgspersoner med Responder-status ved LOCF-endepunkt Studierne R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 og R076477-SCH-305: <i>Intent-to-Treat</i> -analysesæt					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	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-værdi (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 værdi (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 værdi (vs. placebo)	--	0,001		< 0,001	

I et langvarigt studie, som havde til formål at vurdere vedligeholdelseeffekten, var INVEGA signifikant mere effektiv end placebo til at opretholde symptomkontrol og forsinke recidiv af skizofreni. Efter at være blevet behandlet for en akut episode i 6 uger og stabiliseret i yderligere 8 uger med INVEGA (doser på 3-15 mg én gang dagligt) blev patienterne randomiseret i et dobbeltblindet design til enten at fortsætte med INVEGA eller med placebo, indtil de oplevede recidiv af skizofrenisymptomer. Studiet blev standset før tid af effektmæssige årsager, fordi det viste signifikant længere tid til recidiv hos de patienter, som blev behandlet med INVEGA, end hos de placebobehandlede patienter ($p = 0,0053$).

Skizo-afektiv psykose

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

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

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

En undersøgelse af populationsundergrupper afslørede ingen tegn på forskelle i respons på basis af køn, alder eller geografisk område. Der var ikke tilstrækkelige data til at undersøge forskelle i

virkning baseret på race. Effekt blev også vurderet ved beregning af behandlingsrespons (defineret som reduktion i samlet PANSS-score ≥ 30 % og CGI-C Score ≤ 2) som et sekundært endepunkt.

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

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

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

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

sammenlignet med placebo ($p < 0,001$).

Pædiatrisk population

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

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

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

Fordeling

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

Biotransformation og elimination

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Ældre

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

Unge

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

Race

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

Køn

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

Rygning

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

3 mg

Tabletterne:

Polyethylenoxid 200K

Natriumchlorid

Povidon (K29-32)

Stearinsyre

Butylhydroxytoluen (E321)

Jernoxid (gul) (E172)

Polyethylenoxid 7000K

Jernoxid (rød) (E172)

Hydroxyethylcellulose

Polyethylenglycol 3350

Celluloseacetat

Overtræk:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Laktosemonohydrat
Triacetin
Carnaubavoks

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

6 mg

Tabletterne:

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

Overtræk:

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

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

9 mg

Tabletterne:

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

Overtræk:

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

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

12 mg

Tabletterne:

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

Overtræk:

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

Blæk:

Jernoxid (sort) (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholdere:

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

Pakningsstørrelser: 30 og 350 depottabletter.

Blisterkort:

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3 mg

EU/1/07/395/041-044

EU/1/07/395/057-058

EU/1/07/395/067

6 mg

EU/1/07/395/045-048

EU/1/07/395/059-060

EU/1/07/395/070

9 mg

EU/1/07/395/049-052

EU/1/07/395/061-062

EU/1/07/395/073

12 mg

EU/1/07/395/053-056

EU/1/07/395/063-064

EU/1/07/395/076

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 2007

Dato for seneste fornyelse: 14. maj 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

07/2024

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