SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect
Iedere 3 mg tablet bevat 13,2 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Langwerpige, capsulevormige witte tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk ‘PAL 3’
Langwerpige, capsulevormige beige tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk ‘PAL 6’
Langwerpige, capsulevormige roze tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk ‘PAL 9’
Langwerpige, capsulevormige gele tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk ‘PAL 12’

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

er kan geen doseringsadvies worden gedaan. Er is geen relevante toepassing van INVEGA bij kinderen jonger dan 12 jaar.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose
Bij antipsychotica, waaronder INVEGA, zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Agranulocytose is zeer zelden gemeld (< 1/10 000 patiënten) tijdens de post-marketing geneesmiddelenbewaking. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie dienen tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden en stoppen met INVEGA dient te worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en dienen direct te worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen < 1 x 10^9/l) moeten stoppen met INVEGA en hun aantal WBC laten controleren tot herstel ervan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Veneuze trombo-embolie
Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met INVEGA worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

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

Pediatrische patiënten
Het sedatieve effect van INVEGA dient bij deze populatie nauwgezet te worden gemonitord. De impact van sedatie op de patiënt kan gunstiger worden door het tijdstip van inname van INVEGA te veranderen.
Regelmatige klinische beoordeling van de endocrinologische status dient te worden overwogen vanwege de mogelijke effecten van langdurige hyperprolactinemie op de groei en de seksuele rijping bij adolescenten. Hierbij hoort onder andere beoordeling van lengte, gewicht, seksuele rijping, monitoren van menstruatie en andere mogelijke prolactinegerelateerde effecten.

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

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

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

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

Hulpstoffen
Lactosegehalte *(heeft uitsluitend betrekking op de 3 mg tabletten)*
Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen

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

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

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

Tabel met bijwerkingen

Hieronder worden alle bijwerkingen weergegeven die in klinische studies en tijdens postmarketing-ervaring met paliperidon zijn gemeld, waarbij de frequentiecategorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met INVEGA bij volwassenen. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: *zeer vaak* (≥1/10); *vaak* (≥1/100, <1/10); *soms* (≥1/1 000, <1/100); *zelden* (≥1/10 000, <1/1 000); *zeer zelden* (<1/10 000) en *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen voorgesteld in afnemende graad van ernst.

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

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

Algemene aandoeningen		pyrexie, asthenie, vermoeidheid	gezichtsoedeem, oedeem[e], koude rillingen, lichaamstempera-tuur verhoogd, gangafwijking, dorst, borstkaspijn, ongemak op de borst, malaise	hypothermie[c], lichaamstemperatuur verlaagd[c], geneesmiddel-onttrekkingssyndroom [c], induratie[c]	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscom-plicaties			vallen		

[a] Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.
[b] Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.
[c] Niet waargenomen in klinische studies met INVEGA maar waargenomen in de post-marketing omgeving met paliperidon
[d] In placebogecontroleerde *pivotal* studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05% van de met INVEGA behandelde personen, tegenover 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle personen behandeld met INVEGA.
[e] **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem. **Menstruatiestoornis omvat:** onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon
Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij het gebruik van producten op basis van risperidon en kan verwacht worden dat ze ook optreden bij INVEGA.
Psychische stoornissen: slaapgerelateerde eetstoornis
Zenuwstelselaandoeningen: cerebrovasculaire aandoening
Oogaandoeningen: floppy iris-syndroom (intraoperatief)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: ratelgeluiden
Huid- en onderhuidaandoeningen: Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Werkingsmechanisme
Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT2- en dopaminerge D2-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H1-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren zijn kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D2-antagonist is, wat voor zover bekend de positieve symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katalepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante serotonine-antagonisme van INVEGA kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

Klinische werkzaamheid

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

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

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

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

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

gestopt omwille van de effectiviteit, in verband met het significante verschil in tijd tot relaps van INVEGA ten opzichte van placebo (p=0,0053).

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

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

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

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

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

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

Schizoaffectieve stoornis-studies: secundaire werkzaamheidsparameter, percentage patiënten met responderstatus bij LOCF-eindpunt: Studies R076477-SCA-3001 en R076477-SCA-3002: *Intent-to-Treat* Analyse Set				
	Placebo	INVEGA lagere dosis (3-6 mg)	INVEGA hogere dosis (9-12 mg)	INVEGA flexibele dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Responder, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Niet-responder, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-waarde (vs placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Responder, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Niet-responder, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-waarde (vs placebo)	--			0,046
Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore ≥ 30% en CGI-C score ≤ 2 ten opzichte van de uitgangswaarde				

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

* 'Medium' dosis: 3 mg voor deelnemers < 51 kg, 6 mg voor deelnemers ≥ 51 kg
**Hoge dosis: 6 mg voor deelnemers < 51 kg, 12 mg voor deelnemers ≥ 51 kg

De werkzaamheid van INVEGA in een flexibel dosisbereik van 3 mg/dag tot 9 mg/dag bij adolescenten (12 jaar en ouder) met schizofrenie werd ook beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met actieve controle (INVEGA n=112, aripiprazol n=114) met een dubbelblinde acute fase van 8 weken en een dubbelblinde onderhoudsfase van 18 weken. De veranderingen in de PANSS-totaalscores in week 8 en week 26 ten opzichte van de uitgangswaarde waren voor de INVEGA- en de aripiprazol-behandelgroepen getalsmatig vergelijkbaar. Bovendien was het percentage patiënten dat ≥20% verbetering in de PANSS-totaalscore liet zien op week 26 getalsmatig vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen.

Studie bij adolescenten met schizofrenie: R076477-PSZ-3003: 26 weken durende studie met flexibele dosering en actieve controle. *Intent-to-treat* analyseset. Verandering van uitgangswaarde tot eindpunt-LOCF.		
	INVEGA 3-9 mg n=112	Aripiprazol 5-15 mg n=114
Verandering in PANSS-score eindpunt acute fase, 8 weken		
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gemiddelde verandering (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-waarde (vs aripiprazol)	0,935	
Verschil 'LS means' (SE)	0,1 (1,83)	
Verandering in PANSS-score eindpunt na 26 weken		
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Gemiddelde verandering (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-waarde (vs aripiprazol)	0,877	
Verschil 'LS means' (SE)	-0,3 (2,20)	

Responderanalyse eindpunt na 26 weken		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Niet-responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-waarde (vs aripiprazol)	0,444	
Respons gedefinieerd als afname in PANSS-totaalscore ≥ 20% ten opzichte van de uitgangswaarde NB: Negatieve verandering in score betekent verbetering. LOCF = *last observation carried forward*.		

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

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

Distributie
Paliperidon wordt snel gedistribueerd. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt 487 liter. De plasma-eiwitbinding van paliperidon is 74%. Het bindt primair aan α_1-glycoproteïnezuur en albumine.

Biotransformatie en eliminatie
Eén week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg ^{14}C-paliperidon met onmiddellijke afgifte werd 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer 80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering, en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 6,5% van de dosis. Hoewel *in vitro*studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van INVEGA geen detecteerbare verschillen aan in de klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro*studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen, die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10. CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon is ongeveer 23 uur.

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

Leverinsufficiëntie
Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. In een onderzoek bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), waren de plasmaconcentraties van het vrije

paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).

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

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

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

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

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

Rookgedrag
Op basis van *in vitro*studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Een populatiefarmacokinetische analyse toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is echter niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In een toxiciteitsstudie van 7 weken bij juveniele ratten die orale doses paliperidon tot 2,5 mg/kg/dag kregen toegediend, overeenkomend met een blootstelling ongeveer gelijk aan de klinische

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Coating
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Triacetine
Carnaubawas

Drukinkt
IJzeroxide (zwart) (E172)
Propyleenglycol
Hypromellose

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

Coating
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Polyethyleenglycol 400

IJzeroxide (geel) (E172)
IJzeroxide (rood) (E172)
Carnaubawas

Drukinkt
IJzeroxide (zwart) (E172)
Propyleenglycol
Hypromellose

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

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

Drukinkt
IJzeroxide (zwart) (E172)
Propyleenglycol
Hypromellose

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

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

Drukinkt
IJzeroxide (zwart) (E172)
Propyleenglycol
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten: 30 en 350 tabletten met verlengde afgifte.

Blisterverpakkingen:
'Oriented polyamide (OPA)'-aluminium-polyvinylchloride (PVC)/aluminium kindveilige doordrukblister.
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

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

3 mg
EU/1/07/395/041-044
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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2007
Datum van laatste verlenging: 14 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/07/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.