ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INVEGA 3 mg Retardtabletten
INVEGA 6 mg Retardtabletten
INVEGA 9 mg Retardtabletten
INVEGA 12 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 3 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 6 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 9 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 12 mg Paliperidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 3-mg-Tablette enthält 13,2 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiße, kapselförmige Dreischicht-Tabletten von 11 mm Länge und 5 mm Durchmesser mit Aufdruck „PAL 3“
Beige, kapselförmige Dreischicht-Tabletten von 11 mm Länge und 5 mm Durchmesser mit Aufdruck „PAL 6“
Rosafarbene, kapselförmige Dreischicht-Tabletten von 11 mm Länge und 5 mm Durchmesser mit Aufdruck „PAL 9“
Dunkelgelbe, kapselförmige Dreischicht-Tabletten von 11 mm Länge und 5 mm Durchmesser mit Aufdruck „PAL 12“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INVEGA ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre.

INVEGA ist indiziert zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Schizophrenie (Erwachsene)
Die empfohlene Dosis von INVEGA zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen beträgt einmal täglich 6 mg, jeweils morgens einzunehmen. Eine anfängliche Dosistitration ist nicht erforderlich. Manche Patienten können von niedrigeren oder höheren Dosierungen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 3 mg bis 12 mg einmal täglich profitieren. Eine Dosisanpassung soll, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von mehr als 5 Tagen erfolgen sollten.

Schizoaffektive Störung (Erwachsene)
Die empfohlene Dosis von INVEGA zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Erwachsenen beträgt einmal täglich 6 mg, jeweils morgens einzunehmen. Eine anfängliche Dosistitration ist nicht erforderlich. Manche Patienten können von höheren Dosierungen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 6 mg bis 12 mg einmal täglich profitieren. Eine Dosisanpassung soll, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von mehr als 4 Tagen erfolgen sollten.

Umstellung auf andere Antipsychotika
Es liegen keine systematisch erhobenen Daten speziell zur Umstellung von Patienten von INVEGA auf andere Antipsychotika vor. Aufgrund unterschiedlicher pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Profile innerhalb der Gruppe der Antipsychotika ist eine klinische Überwachung erforderlich, wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.

Ältere Patienten
Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥ 80 ml/min) gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Jedoch können, da ältere Patienten eine verringerte Nierenfunktion aufweisen können, Dosisanpassungen entsprechend dem jeweiligen Funktionsstatus der Niere erforderlich sein (siehe unten: Einschränkung der Nierenfunktion). INVEGA soll bei älteren Patienten mit Demenz mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von INVEGA bei Patienten > 65 Jahren mit schizoaffektiven Störungen wurde nicht untersucht.

Einschränkung der Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da INVEGA bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht worden ist, ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

Einschränkung der Nierenfunktion
Die empfohlene Initialdosis für Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) beträgt 3 mg einmal täglich. Die Dosis kann in Abhängigkeit von klinischem Ansprechen und Verträglichkeit auf 6 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 10 bis < 50 ml/min), beträgt die empfohlene Initialdosis von INVEGA 3 mg alle zwei Tage; nach einer klinischen Neubeurteilung kann diese auf einmal täglich 3 mg erhöht werden. Da INVEGA bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min nicht untersucht wurde, wird die Anwendung bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Schizophrenie: Die empfohlene Anfangsdosis von INVEGA zur Behandlung von Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahre beträgt 3 mg einmal täglich, jeweils morgens einzunehmen.

Jugendliche mit < 51 kg Körpergewicht: die empfohlene maximale Tagesdosis von INVEGA beträgt 6 mg.

Jugendliche mit ≥ 51 kg Körpergewicht: die empfohlene maximale Tagesdosis von INVEGA beträgt 12 mg.

Eine Dosisanpassung soll, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung auf Grundlage des individuellen Patientenbedarfs erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von 5 Tagen oder mehr erfolgen sollten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von INVEGA zur Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen zwischen 12 und 14 Jahren ist nicht erwiesen. Die zurzeit vorhandenen Daten werden in Abschnitt 4.8

und 5.1 beschrieben, es können aber keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Es gibt keine entsprechende Anwendung bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren.

Schizoaffektive Störung: Die Sicherheit und Wirksamkeit von INVEGA zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren wurde nicht untersucht und ist nicht erwiesen. Es gibt keine entsprechende Anwendung bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren.

Sonstige besondere Populationen
Eine Dosisanpassung von INVEGA auf Grund des Geschlechts, der Ethnie oder der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung
INVEGA ist zum Einnehmen bestimmt. INVEGA muss als Ganzes mit Flüssigkeit geschluckt werden und darf nicht zerkaut, geteilt oder zerkleinert werden. Der Wirkstoff befindet sich in einer nicht resorbierbaren Hülle, die derart gestaltet ist, dass der Wirkstoff kontrolliert freigesetzt wird. Die Tablettenhülle wird zusammen mit nicht löslichen Bestandteilen des Tablettenkerns aus dem Körper ausgeschieden; Patienten sollten daher nicht beunruhigt sein, wenn sie gelegentlich etwas in ihrem Stuhl bemerken, das wie eine Tablette aussieht.

Die Einnahme von INVEGA soll in Bezug auf die Nahrungsaufnahme einheitlich gestaltet werden (siehe Abschnitt 5.2). Der Patient soll angehalten werden, INVEGA entweder immer auf nüchternen Magen oder immer mit dem Frühstück einzunehmen und nicht zwischen einer Einnahme im nüchternen oder im nicht-nüchternen Zustand zu wechseln.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schizoaffektiver Störung, die Paliperidon einnehmen, müssen aufgrund eines möglichen Wechsels von manischen zu depressiven Symptomen sorgfältig überwacht werden.

QT-Intervall
Vorsicht ist geboten, wenn INVEGA Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese verordnet wird sowie auch bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, von denen angenommen wird, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Malignes neuroleptisches Syndrom
In Verbindung mit Paliperidon wurde über ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) berichtet, das durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche klinische Anzeichen können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. Wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, sollen alle Antipsychotika, einschließlich INVEGA, abgesetzt werden.

Tardive Dyskinesie/Extrapyramidale Symptome
Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften wurden mit der Induktion einer tardiven Dyskinesie in Verbindung gebracht, die durch unwillkürliche rhythmische Bewegungen, vor allem der Zunge und/oder des Gesichtes, charakterisiert ist. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, soll ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich INVEGA, in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten sowohl Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) als auch Paliperidon gleichzeitig erhalten, da extrapyramidale Symptome auftreten können, wenn die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln angepasst wird. Es wird ein schrittweises Absetzen der Stimulanzienbehandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose
Fälle von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden unter Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich INVEGA, berichtet. Eine Agranulozytose wurde nach Markteinführung sehr selten (< 1/10 000 Patienten) berichtet. Patienten mit einer klinisch signifikant niedrigen Leukozytenzahl (WBC) in der Vorgeschichte oder einer Arzneimittel-induzierten Leukopenie/Neutropenie sollten während der ersten Monate der Therapie überwacht werden, und ein Absetzen von INVEGA sollte bei den ersten Anzeichen eines klinisch signifikanten Abfalls des WBC in Betracht gezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind. Patienten mit klinisch signifikanter Neutropenie sollten sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome hin oder auf Anzeichen einer Infektion hin überwacht werden. Eine sofortige Behandlung sollte erfolgen, wenn solche Symptome oder Anzeichen auftreten. Bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 1 x 10^9/l) soll INVEGA abgesetzt und der WBC bis zur Erholung des Blutbildes beobachtet werden.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus
Während der Behandlung mit Paliperidon wurde über Hyperglykämie, Diabetes mellitus und Exazerbation eines vorbestehenden Diabetes mellitus berichtet. In einigen Fällen wurde über eine vorausgehende Zunahme des Körpergewichts berichtet, was ein prädisponierender Faktor sein kann. Damit einhergehend wurde sehr selten über eine Ketoazidose und selten über ein diabetisches Koma berichtet. Eine entsprechende klinische Überwachung in Übereinstimmung mit den gültigen Richtlinien zur antipsychotischen Behandlung wird empfohlen. Patienten, die mit atypischen Antipsychotika, einschließlich INVEGA, behandelt werden, sollten auf Symptome von Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) hin überwacht werden und Patienten mit Diabetes mellitus sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glucosekontrolle hin beobachtet werden.

Gewichtszunahme
Bei der Anwendung von INVEGA wurde über eine signifikante Gewichtszunahme berichtet. Das Gewicht sollte regelmäßig überprüft werden.

Hyperprolaktinämie
Studien an Gewebekulturen deuten darauf hin, dass ein Zellwachstum bei humanen Tumoren der Brust durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl bislang in klinischen und epidemiologischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika gezeigt werden konnte, ist bei Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte Vorsicht geboten. Paliperidon soll bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Orthostatische Hypotonie
Paliperidon kann bei einigen Patienten auf Grund seiner alpha-blockierenden Wirkung zu einer orthostatischen Hypotonie führen. Nach den zusammengefassten Daten aus drei jeweils 6-wöchigen, placebokontrollierten Studien mit fixer Dosierung von INVEGA (3, 6, 9 und 12 mg) wurde eine orthostatische Hypotonie bei 2,5% der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmer berichtet, im Vergleich zu 0,8% der mit Placebo behandelten Studienteilnehmer. INVEGA soll bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Ischämie, Erregungsleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen oder bei Bedingungen, die für eine Hypotonie prädisponieren (z.B. Dehydrierung und Hypovolämie), mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle
Bei Patienten mit Krampfanfällen oder sonstigen Erkrankungen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen können, soll INVEGA mit Vorsicht angewendet werden.

Potential für gastrointestinale Obstruktion
Da die INVEGA-Tablette nicht verformbar ist und auch im Gastrointestinaltrakt ihre Form nicht merklich verändert, soll INVEGA normalerweise nicht Patienten mit vorbestehender schwerer Stenose im Bereich des Gastrointestinaltrakts (pathologisch oder iatrogen) oder Patienten mit Dysphagie oder solchen mit großen Schwierigkeiten, Tabletten zu schlucken, verabreicht werden. Es gab selten Berichte über obstruktive Symptome bei Patienten mit bekannten Strikturen im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln, die eine nicht verformbare Darreichungsform mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung aufwiesen. Auf Grund der freisetzungsverzögernden Darreichungsform soll INVEGA nur bei Patienten angewendet werden, die in der Lage sind, die Tablette als Ganzes zu schlucken.

Erkrankungen mit verkürzter gastrointestinaler Passagezeit
Erkrankungen, die zu einer verkürzten gastrointestinalen Passagezeit führen, z.B. Erkrankungen, die mit schweren chronischen Durchfällen verbunden sind, können zu einer verminderten Resorption von Paliperidon führen.

Einschränkung der Nierenfunktion
Die Plasmakonzentrationen von Paliperidon sind bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion erhöht und daher kann bei manchen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2). Zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min liegen keine Daten vor. Paliperidon soll nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min angewendet werden.

Einschränkung der Leberfunktion
Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) vor. Wenn Paliperidon in dieser Patientengruppe eingesetzt werden soll, ist Vorsicht geboten.

Ältere Patienten mit Demenz
INVEGA wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht. Die Erfahrungen mit Risperidon werden für Paliperidon als ebenfalls gültig erachtet.

Gesamtmortalität
In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf. Bei den mit Risperidon Behandelten betrug die Mortalität 4%, verglichen mit 3,1% unter Placebo.

Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen
Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. INVEGA soll bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen
Bei der Verschreibung von INVEGA an Patienten mit Parkinson-Krankheit oder Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sollen Ärzte jeweils die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen, da beide Gruppen sowohl ein erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom als auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika aufweisen können. Manifestationen dieser erhöhten Empfindlichkeit können Verwirrtheit, Abgestumpftheit, Gleichgewichtsstörungen mit häufigen Stürzen zusätzlich zu extrapyramidalen Symptomen sein.

Priapismus
Es wurde berichtet, dass antipsychotische Arzneimittel (einschließlich Risperidon) mit α-adrenerg blockierender Wirkung Priapismus verursachen. Während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Priapismus auch mit Paliperidon, dem aktiven Metaboliten von Risperidon, berichtet. Patienten sollen darüber informiert werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich der Priapismus nicht innerhalb von 3-4 Stunden zurückgebildet hat.

Regulierung der Körpertemperatur
Störungen der Fähigkeit des Körpers, seine Kerntemperatur zu senken, wurden mit antipsychotischen Arzneimitteln in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Sorgfalt empfiehlt sich daher bei der Verschreibung von INVEGA an Patienten, bei denen es umständehalber zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen kann, z.B. durch intensive körperliche Betätigung, extreme Hitzeeinwirkung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung oder durch Dehydrierung.

Venöse Thromboembolie
Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) unter der Behandlung mit antipsychotischen Arzneimitteln berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, oft erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit INVEGA identifiziert und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

Antiemetische Wirkung
In präklinischen Studien mit Paliperidon wurde eine antiemetische Wirkung beobachtet. Diese Wirkung kann, falls sie beim Menschen auftritt, die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung bestimmter Arzneimittel oder bestimmter Erkrankungen wie gastrointestinale Obstruktion, Reye-Syndrom und eines Hirntumors verschleiern.

Kinder und Jugendliche
In dieser Population sollte der sedierende Effekt von INVEGA engmaschig überwacht werden. Eine Änderung des Einnahmezeitpunktes von INVEGA kann die Auswirkungen einer Sedierung auf den Patienten positiv beeinflussen.

Wegen möglicher Auswirkungen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie auf das Wachstum und die sexuelle Reifung von Jugendlichen, sollte eine regelmäßige klinische Erhebung des endokrinologischen Status erwogen werden, einschließlich einer Messung von Körpergröße, Gewicht, Reifegrad, Überwachung des Menstruationszyklus und anderer potentieller prolaktinabhängiger Effekte.

Während der Behandlung mit INVEGA sollte ebenfalls eine regelmäßige Untersuchung auf extrapyramidale Symptome und andere Bewegungsstörungen durchgeführt werden.

Für spezielle Dosierungsempfehlungen in der pädiatrischen Population siehe Abschnitt 4.2.

Intraoperatives Floppy Iris Syndrom
Bei Patienten, die mit Arzneimitteln mit alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung, wie INVEGA, behandelt wurden, wurde während Kataraktoperationen ein intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein IFIS kann das Risiko von Komplikationen am Auge während und nach der Operation erhöhen. Die derzeitige oder frühere Anwendung von Arzneimitteln mit alpha 1a-adrenerg antagonistischer Wirkung sollte dem Ophthalmologen vor dem Eingriff mitgeteilt werden. Der potentielle Nutzen des Absetzens einer alpha 1-blockierenden Therapie vor einer Kataraktoperation ist nicht erwiesen und muss gegen das Risiko des Absetzens der antipsychotischen Therapie abgewogen werden.

Sonstige Bestandteile
Lactose-Gehalt *(betrifft nur die 3-mg-Tabletten)*
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium-Gehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn INVEGA zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) und III (z.B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Antimalaria-Wirkstoffe (z.B. Mefloquin).

Potentielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch INVEGA
Bei Paliperidon sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch Cytochrom-P-450-Isoenzyme metabolisiert werden. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Paliperidon keine CYP1A2-Aktivität induziert.

Auf Grund der primären ZNS-Effekte von Paliperidon (siehe Abschnitt 4.8) soll INVEGA mit Vorsicht zusammen mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln, wie z.B. Anxiolytika, den meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opioiden usw. oder Alkohol angewendet werden.

Paliperidon kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopamin-Agonisten antagonisieren. Wird eine solche Kombination als notwendig erachtet, insbesondere im Endstadium der Parkinson-Krankheit, so ist die niedrigste wirksame Dosierung der jeweiligen Therapie zu verordnen.

Aufgrund seines Potenzials, eine orthostatische Hypotonie auszulösen (siehe Abschnitt 4.4), kann es zu einem additiven Effekt kommen, wenn INVEGA mit anderen Therapeutika kombiniert wird, die dieses Potenzial besitzen, wie z.B. andere Antipsychotika, Trizyklika.

Vorsicht ist angeraten, wenn Paliperidon mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle herabsetzen (d.h. Phenothiazine oder Butyrophenone, Clozapin, Trizyklika oder SSRIs, Tramadol, Mefloquin, usw.).

Es wurde keine Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen zu INVEGA und Lithium durchgeführt. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass eine pharmakokinetische Wechselwirkung auftritt.

Die gleichzeitige Gabe von INVEGA 12 mg einmal täglich und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (500 mg bis 2 000 mg einmal täglich) hatte keinerlei Auswirkungen auf die Steady-state-Pharmakokinetik von Valproat. Die gleichzeitige Gabe von INVEGA und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten erhöhte die Exposition gegenüber Paliperidon (siehe unten).

Potentielle Beeinflussung von INVEGA durch andere Arzneimittel
In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass CYP2D6 und CYP3A4 minimal an der Metabolisierung von Paliperidon beteiligt sein können, jedoch gibt es weder *in vitro* noch *in vivo* Hinweise darauf, dass diese Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon eine signifikante Rolle spielen. Bei gleichzeitiger Anwendung von INVEGA und Paroxetin, einem potenten CYP2D6-Inhibitor, zeigten sich keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Paliperidon. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Paliperidon ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp) ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von INVEGA einmal täglich mit 200 mg Carbamazepin zweimal täglich verursachte eine Reduzierung der mittleren Steady-state C_{max} und AUC von Paliperidon um etwa 37%. Diese Reduzierung wird zu einem wesentlichen Grad durch eine 35%ige Steigerung der

renalen Clearance von Paliperidon ausgelöst, wahrscheinlich als Folge der Induktion des renalen P-gp durch Carbamazepin. Eine geringe Abnahme in der Menge des Wirkstoffes, die unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, weist darauf hin, dass es einen geringen Effekt auf den CYP-Metabolismus oder die Bioverfügbarkeit von Paliperidon während der gleichzeitigen Verabreichung von Carbamazepin gibt. Größere Abnahmen der Paliperidon-Plasmakonzentration könnten bei höheren Dosen von Carbamazepin auftreten. Bei Einsatz von Carbamazepin sollte die Dosis von INVEGA neu beurteilt und, falls erforderlich, erhöht werden. Im umgekehrten Fall sollte beim Absetzen von Carbamazepin die Dosis von INVEGA neu beurteilt und, falls erforderlich, reduziert werden. Es dauert 2 bis 3 Wochen, bis eine vollständige Induktion erreicht ist, und beim Absetzen des Induktors klingt der Effekt über einen ähnlichen Zeitraum hinweg ab.
Andere Arzneimittel oder Phytopharmaka, die als Induktoren fungieren, wie zum Beispiel Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) könnten ähnliche Effekte auf Paliperidon haben.

Arzneimittel, die sich auf die gastrointestinale Passagezeit auswirken, wie z.B. Metoclopramid, können die Resorption von Paliperidon beeinflussen.

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis INVEGA 12 mg und Natriumvalproat/Valproinsäure Retardtabletten (zwei 500 mg-Tabletten einmal täglich) führte zu einer Erhöhung um etwa 50% der C_{max} und AUC von Paliperidon. Nach klinischer Beurteilung ist eine Dosisreduzierung von INVEGA zu erwägen, wenn INVEGA zusammen mit Valproat verabreicht wird.

Gleichzeitige Anwendung von INVEGA mit Risperidon
Die gleichzeitige Anwendung von INVEGA mit oralem Risperidon wird nicht empfohlen, da es sich bei Paliperidon um den aktiven Metaboliten von Risperidon handelt und die Kombination der beiden zu einer additiven Exposition mit Paliperidon führen kann.

Gleichzeitige Anwendung von INVEGA mit Psychostimulanzien
Die gleichzeitige Anwendung von Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) mit Paliperidon kann bei einer Veränderung einer oder beider Behandlungen zu extrapyramidalen Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paliperidon während der Schwangerschaft vor. Paliperidon erwies sich im Tierversuch als nicht teratogen; es wurden jedoch andere Arten einer Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Paliperidon) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden. INVEGA soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Ist während der Schwangerschaft ein Absetzen der Behandlung erforderlich, so soll dies nicht abrupt geschehen.

Stillzeit
Paliperidon wird in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden, dass im Falle einer Anwendung therapeutischer Dosen bei stillenden Müttern mit Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu rechnen ist. INVEGA soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
In den nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Effekte beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paliperidon kann aufgrund seiner potenziellen Einflüsse auf das Nervensystem und visueller Effekte (siehe Abschnitt 4.8) geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Den Patienten ist deshalb anzuraten, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit gegenüber INVEGA bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die im Rahmen klinischer Studien an Erwachsenen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Sedierung/Somnolenz, Parkinsonismus, Akathisie, Tachykardie, Tremor, Dystonie, Infektion der oberen Atemwege, Angst, Schwindel, Gewichtszunahme, Übelkeit, Agitiertheit, Obstipation, Erbrechen, Fatigue, Depression, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Hypertonie, Asthenie, Rückenschmerzen, QT-Verlängerung im EKG und Husten.

Zu den dem Anschein nach dosisabhängigen Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Sedierung/Somnolenz, Parkinsonismus, Akathisie, Tachykardie, Dystonie, Schwindel, Tremor, Infektion der oberen Atemwege, Dyspepsie und muskuloskelettale Schmerzen.

In Studien zu schizoaffektiven Störungen hatte, im Vergleich zu den Studienteilnehmern, die INVEGA als Monotherapie erhielten, ein größerer Anteil der Studienteilnehmer der gesamten INVEGA-Dosisgruppe, die eine Begleittherapie mit einem Antidepressivum oder Stimmungsstabilisierer erhielten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Nachstehend aufgeführt ist eine vollständige Auflistung der im Rahmen klinischer Studien und nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen mit Paliperidon, wobei die Häufigkeitskategorie nach klinischen Studien an Erwachsenen mit INVEGA berechnet wurde. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: *sehr häufig* (≥ 1/10), *häufig* (≥ 1/100 bis < 1/10), *gelegentlich* (≥ 1/1 000 bis < 1/100), *selten* (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), *sehr selten* (< 1/10 000) und *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan-klasse	**Nebenwirkungen**				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfek-tion, Influenza	Pneumonie, Atemwegsinfek-tion, Zystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis	Augeninfektion, Onychomykose, Cellulitis, Acarodermatitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozyto-penie, Anämie, Hämatokrit reduziert	Agranulozyto-se[c], Neutropenie, Eosinophilen-zahl erhöht	
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktion, Überempfind-lichkeit	

Endokrine Erkrankungen			Hyperprolaktinämie[a]	inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons[c], Glucose im Urin	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit	Diabetes mellitus[d], Hyperglykämie, Zunahme des Taillenumfangs, Anorexie, Triglyzeride erhöht	Wasser-Intoxikation, diabetische Ketoazidose[c], Hypoglykämie, Polydipsie, Cholesterin erhöht	Hyperinsulinämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit[e]	Manie, Agitiertheit, Depression, Angst	Schlafstörungen, Verwirrtheit, verminderte Libido, Anorgasmie, Nervosität, Albträume	Katatonie, Schlafwandeln, Abstumpfung[c]	
Erkrankungen des Nervensystems	Parkinsonismus[b], Akathisie[b], Sedierung/Somnolenz, Kopfschmerz	Dystonie[b], Schwindel, Dyskinesie[b], Tremor[b]	tardive Dyskinesie, Konvulsion[e], Synkope, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie	malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrale Ischämie, fehlende Reaktion auf Stimuli[c], Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad[c], diabetisches Koma[c], Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination, Titubation des Kopfes[c]	
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen	Photophobie, Konjunktivitis, trockenes Auge	Glaukom, Störung der Augenbewegung[c], Augenrollen[c], erhöhter Tränenfluss, okulare Hyperämie	
Erkrankungen des Ohrs			Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen		
Herzerkrankungen		AV-Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, Bradykardie, Tachykardie	Sinusarrhythmie EKG-Veränderungen, Palpitationen	Vorhofflimmern, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom[c]	

Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie, Hypertonie	Hypotonie	Lungenembolie, Venenthrombose, Ischämie, Erröten	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		pharyngo-laryngealer Schmerz, Husten, verstopfte Nase	Dyspnoe, Keuchen, Epistaxis	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Hyperventilation, Aspirationspneumonie, Kongestion der Atemwege, Dysphonie	Lungenstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen	geschwollene Zunge, Gastroenteritis, Dysphagie, Flatulenz	Pankreatitis[c], mechanischer Ileus, paralytischer Ileus, Stuhlinkontinenz, Koprostase[c], Cheilitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht	Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag	Urtikaria, Alopezie, Ekzem, Akne	Angioödem, Arzneimittelexanthem[c], Hyperkeratose, trockene Haut, Erythem, Hautverfärbung, seborrhoisches Ekzem, Schuppen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Kreatinphosphokinase erhöht, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwellung, Muskelschwäche, Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse[c], anomale Körperhaltung[c]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz, Pollakisurie, Harnretention, Dysurie		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)[c]	

Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Amenorrhö	erektile Dysfunktion, Ejakulations-störungen, Menstrua-tionsstörungen[c], Galaktorrhö, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen, Brustbeschwer-den	Priapismus[c], verspätete Menstruation[c], Gynäkomastie, Stauungser-scheinungen der Brust, Brustvergröße-rung[c], Sekretion aus der Brustdrüse, vaginaler Ausfluss	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort		Pyrexie, Asthenie, Fatigue	Gesichtsödem, Ödem[e], Schüttelfrost, Körpertempera-tur erhöht, anomaler Gang, Durst, Thoraxschmer-zen, Thoraxbe-schwerden, Unwohlsein	Hypothermie[c], Körpertempera-tur erniedrigt[c], Arzneimittelent-zugssyndrom[c], Induration[c]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio-nen			Sturz		

[a] Siehe „Hyperprolaktinämie“ unten.
[b] Siehe „Extrapyramidale Störungen“ unten.
[c] Nicht beobachtet in klinischen Studien mit INVEGA, aber nach der Markteinführung von Paliperidon
[d] In placebokontrollierten Zulassungsstudien wurde Diabetes mellitus bei 0,05% der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmern berichtet im Vergleich zu einer Rate von 0% in der Placebogruppe. Die Gesamtinzidenz aus allen klinischen Studien betrug 0,14% bei allen mit INVEGA behandelten Studienteilnehmern.
[e] **Schlaflosigkeit schließt ein**: Einschlafstörung, Durchschlafstörung; **Konvulsion schließt ein**: Grand-Mal-Anfall; **Ödem schließt ein**: generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, eindrückbares Ödem. **Menstruationsstörungen schließt ein**: unregelmäßige Menstruation, Oligomenorrhö

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit Risperidon-Formulierungen beobachtet wurden
Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon, daher sind die Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen (einschließlich der oralen und injizierbaren Formulierungen) relevant füreinander. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Risperidon-Formulierungen beobachtet, wobei diese auch unter INVEGA auftreten könnten.
Psychiatrische Erkrankungen: schlafbezogene Essstörung
Erkrankungen des Nervensystems: zerebrovaskuläre Störung
Augenerkrankungen: Floppy Iris Syndrom (intraoperativ)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rasselgeräusche der Lunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse

Nebenwirkungen von besonderem Interesse für die Wirkstoffklasse
Extrapyramidale Symptome (EPS)
In klinischen Schizophrenie-Studien zeigte sich kein Unterschied zwischen Placebo und den 3 mg bzw. 6 mg Dosierungen von INVEGA. Eine Dosisabhängigkeit der EPS war bei den beiden höheren Dosierungen von INVEGA (9 und 12 mg) zu beobachten. In den Studien zu schizoaffektiven Störungen wurde eine EPS-Inzidenz beobachtet, die ohne einen eindeutigen Zusammenhang mit der Dosis über der des Placebos in allen Dosisgruppen lag.

EPS schlossen folgende Begriffe in einer zusammenfassenden Auswertung ein: Parkinsonismus (einschließlich verstärkte Speichelsekretion, muskuloskelettale Steifheit, Parkinsonismus, vermehrter Speichelfluss, Zahnradphänomen, Bradykinesie, Hypokinesie, Maskengesicht, Muskelanspannung, Akinesie, Steifheit der Nackenmuskulatur, Muskelsteifheit, parkinsonähnlicher Gang, abnormer Glabellareflex und parkinsonähnlicher Ruhetremor), Akathisie (einschließlich Akathisie, innere Unruhe, Hyperkinesie und Restless-Legs-Syndrom), Dyskinesie (Dyskinesie, Muskelzuckungen, Choreoathetose, Athetose und Myoklonie), Dystonie (einschließlich Dystonie, Hypertonie, Torticollis, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Muskelkontraktur, Blepharospasmus, Okulogyration, Zungenparalyse, Gesichtsspasmus, Laryngospasmus, Myotonie, Opisthotonus, oropharyngealer Spasmus, Pleurothotonus, Zungenspasmus und Trismus) und Tremor. Es ist anzumerken, dass ein breiteres Spektrum an Symptomen aufgeführt ist, welches nicht notwendigerweise extrapyramidalen Ursprungs ist.

Gewichtszunahme
In klinischen Schizophrenie-Studien wurden jeweils die Anteile der Studienteilnehmer verglichen, die in Bezug auf die Gewichtszunahme ein Kriterium von ≥ 7% des Körpergewichts erfüllten, wobei sich, jeweils verglichen mit Placebo, für INVEGA 3 mg und 6 mg eine ähnliche Häufigkeit einer Gewichtszunahme und jeweils verglichen mit Placebo für INVEGA 9 mg und 12 mg eine höhere Häufigkeit einer Gewichtszunahme ergab.

In klinischen Studien zu schizoaffektiven Störungen wies im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Studienteilnehmern (1%) ein höherer Prozentsatz der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmer (5%) eine Gewichtszunahme von ≥ 7% auf. In der Studie, in der zwei Dosisgruppen untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.1), trat die Gewichtszunahme von ≥ 7% in der Gruppe mit der niedrigeren Dosis (3-6 mg) bei 3%, in der Gruppe mit der höheren Dosis (9-12 mg) bei 7% und in der Placebo-Gruppe bei 1% der Studienteilnehmer auf.

Hyperprolaktinämie
In klinischen Schizophrenie-Studien war ein Anstieg der Serum-Prolaktinwerte unter INVEGA bei 67% der Studienteilnehmer zu beobachten. Nebenwirkungen, die auf einen Anstieg des Prolaktinspiegels hinweisen können (z.B. Amenorrhö, Galaktorrhö, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie), wurden bei insgesamt 2% der Studienteilnehmer berichtet. Die höchsten mittleren Anstiege der Serum-Prolaktinkonzentration zeigten sich allgemein am 15. Behandlungstag; sie lagen jedoch beim Endpunkt der Studie noch immer über den Ausgangswerten.

Klasseneffekte
QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläres Flimmern, ventrikuläre Tachykardien), plötzliche und unerwartete Todesfälle, Herzstillstand und Torsade de pointes können unter der Behandlung mit Antipsychotika auftreten. Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon. Das Sicherheitsprofil von Risperidon kann relevant sein.

Ältere Patienten
In einer mit älteren Studienteilnehmern mit Schizophrenie durchgeführten Studie zeigte sich ein ähnliches Sicherheitsprofil wie bei anderen Altersgruppen. INVEGA wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht. In klinischen Studien mit einigen anderen atypischen Antipsychotika wurden ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In einer Kurzzeitstudie und zwei Langzeitstudien mit Paliperidon-Retardtabletten, die bei Jugendlichen ab 12 Jahre mit Schizophrenie durchgeführt wurden, war das allgemeine

Sicherheitsprofil mit dem von Erwachsenen vergleichbar. Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen war in der gepoolten Schizophrenie-Population bei Jugendlichen (ab 12 Jahre, n=545), die INVEGA erhielten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar; ausgenommen waren folgende Nebenwirkungen, die häufiger bei Jugendlichen, die INVEGA erhielten, als bei Erwachsenen, die INVEGA erhielten, berichtet wurden (und häufiger als unter Placebo): Sedierung/Somnolenz, Parkinsonismus, Gewichtszunahme, Infektion der oberen Atemwege, Akathisie und Tremor wurden bei Jugendlichen sehr häufig berichtet (≥ 1/10); abdominale Schmerzen, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Akne, Dysarthrie, Gastroenteritis, Epistaxis, Ohrinfektion, erhöhte Triglyzeride im Blut und Vertigo wurden bei Jugendlichen häufig berichtet (≥ 1/100, < 1/10).

Extrapyramidale Symptome (EPS)
In einer placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit fixer Dosierung bei Jugendlichen war die Inzidenz von EPS für alle Dosierungen von INVEGA im Vergleich zu Placebo höher mit einer zunehmenden Häufigkeit von EPS bei höheren Dosierungen. Über alle Studien bei Jugendlichen hinweg traten EPS in jeder INVEGA-Dosierung häufiger bei Jugendlichen als bei Erwachsenen auf.

Gewichtszunahme
In einer placebokontrollierten Kurzzeitstudie mit fixer Dosierung bei Jugendlichen trat bei einem höheren Anteil der mit INVEGA behandelten Studienteilnehmer (6-19%, abhängig von der Dosis) eine Zunahme des Körpergewichts von ≥ 7% im Vergleich zu mit Placebo behandelten Studienteilnehmern (2%) auf. Es gab keine klare Dosisabhängigkeit. In der Langzeitstudie über 2 Jahre berichteten die Studienteilnehmer, die INVEGA sowohl in der doppelblinden als auch in der offenen Studie erhielten, von einer mäßigen Gewichtszunahme (4,9 kg).

Bei Jugendlichen sollte die Gewichtszunahme gegenüber der mit dem normalen Wachstum erwarteten beurteilt werden.

Prolaktin
In der offenen, bis zu 2-jährigen Langzeitstudie mit INVEGA bei Jugendlichen mit Schizophrenie war die Inzidenz eines erhöhten Prolaktinspiegels bei Mädchen 48% und bei Jungen 60%. Nebenwirkungen, die auf einen erhöhten Prolaktinspiegel hindeuten (z.B. Amenorrhö, Galaktorrhö, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie), wurden bei insgesamt 9,3% der Studienteilnehmer berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Allgemeinen sind Anzeichen und Symptome zu erwarten, die sich aus einer Übersteigerung der bekannten pharmakologischen Wirkungen von Paliperidon ergeben, d.h. Benommenheit und Sedierung, Tachykardie und Hypotonie, QT-Verlängerung und extrapyramidale Symptome. Torsade de Pointes und Kammerflimmern wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet. Im Falle einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt waren.

Bei der Bewertung der Therapieerfordernisse sowie der Wiederherstellung ist die Retard-Formulierung des Präparats zu berücksichtigen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Paliperidon. Es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Atemwege sind freizumachen und offenzuhalten und eine angemessene Sauerstoffversorgung und Beatmung ist sicherzustellen. Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion zu beginnen, und diese soll auch eine kontinuierliche Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien umfassen. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln, wie intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder Gabe von Sympathomimetika. Die Gabe von Aktivkohle in Kombination mit einem Laxans ist ebenfalls in Betracht zu ziehen. Im Falle von schweren extrapyramidalen

Symptomen sollen Anticholinergika verabreicht werden. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle soll bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika

ATC-Code: N05AX13

INVEGA enthält ein Racemat aus (+) und (-) Paliperidon.

Wirkmechanismus
Paliperidon ist ein selektiver Inhibitor monoaminerger Effekte, dessen pharmakologische Eigenschaften sich von denen klassischer Neuroleptika unterscheiden. Paliperidon bindet stark an serotonerge 5-HT_2- und dopaminerge D_2-Rezeptoren. Paliperidon blockiert darüber hinaus auch alpha 1-adrenerge Rezeptoren und blockiert, in geringerem Ausmaß, H_1-histaminerge sowie alpha 2-adrenerge Rezeptoren. Die pharmakologische Wirkung der (+) und (-) Paliperidon-Enantiomere ist qualitativ und quantitativ ähnlich.

Paliperidon bindet nicht an cholinerge Rezeptoren. Obwohl Paliperidon ein starker D_2-Antagonist ist, von dem angenommen wird, dass er die positiven Symptome der Schizophrenie mildert, führt es in geringerem Maße zu einer Katalepsie und Verminderung der motorischen Funktionen als klassische Neuroleptika. Der dominierende zentrale Serotonin-Antagonismus könnte die Tendenz von Paliperidon zur Auslösung extrapyramidaler Nebenwirkungen vermindern.

Klinische Wirksamkeit
Schizophrenie
Die Wirksamkeit von INVEGA in der Behandlung von Schizophrenie wurde in drei multizentrischen, placebokontrollierten, doppelblinden, 6-wöchigen Studien an Studienteilnehmern, welche die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie erfüllten, nachgewiesen. Die Dosierungen von INVEGA, die über die drei Studien hinweg variierten, reichten von 3 bis 15 mg einmal täglich. Der primäre Endpunkt in Bezug auf die Wirksamkeit war definiert als die Abnahme der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Skala)-Werte, wie die nachfolgende Tabelle zeigt. PANSS ist eine validierte, mehrere Punkte umfassende Skala bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Am Tag 4 war bei allen untersuchten Dosierungen von INVEGA ein Unterschied zu Placebo erkennbar ($p < 0,05$). Als sekundäre Endpunkte waren die Personal and Social Performance (PSP)-Skala sowie die Clinical Global Impression Severity (CGI-S)-Skala vorgegeben. In allen drei Studien war INVEGA in Bezug auf PSP und CGI-S dem Placebo überlegen. Die Wirksamkeit wurde zudem als sekundärer Endpunkt durch die Berechnung der Ansprechrate (definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores ≥ 30%) beurteilt.

Schizophrenie-Studien: PANSS-Gesamt-Score (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) – Veränderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt LOCF („last observation carried forward“) für die Studien R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 und R076477-SCH-305: Daten der „Intent-to-Treat“ Analyse

	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Mittlerer Baseline-Wert (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Mittlere Veränderung (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-Wert (vs. Placebo)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)

R076477-SCH-304 Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	(N=105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N=111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N=111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) < 0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	(N=120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N=123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) < 0,001 -11,6 (2,35)		(N=123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) < 0,001 -12,9 (2,34)	

Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte bedeutet eine Besserung. In allen 3 Studien wurde eine aktive Kontrolle (Olanzapin in einer Dosierung von 10 mg) eingesetzt. LOCF=last observation carried forward. Die 1-7 Version des PANSS wurde verwendet. In der Studie R076477-SCH-305 wurde auch eine Dosierung von 15 mg eingesetzt, jedoch werden die Ergebnisse für diese Dosierung hier nicht dargestellt, da diese über der empfohlenen Tageshöchstdosis von 12 mg liegt.

Schizophrenie-Studien: Anteil der Studienteilnehmer mit Responder-Status zum Endpunkt LOCF („last observation carried forward“)
Studien R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 und R076477-SCH-305, „Intent-to-Treat“-Daten

	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-Wert (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-Wert (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-Wert (vs. Placebo)	--	0,001		< 0,001	

In einer Langzeitstudie zur Bewertung der Nachhaltigkeit der Wirkung war INVEGA im Vergleich zu Placebo signifikant besser wirksam in Bezug auf die Symptomkontrolle und die Verzögerung von Schizophrenie-Rezidiven. Nach 6-wöchiger Behandlung einer akuten Episode und weiteren 8 Wochen der Stabilisierung mit INVEGA (Dosierung zwischen 3 und 15 mg einmal täglich) wurden die Patienten im Doppelblindverfahren randomisiert, um entweder weiterhin mit INVEGA oder mit Placebo behandelt zu werden, bis ein Rezidiv der Schizophrenie-Symptome bei ihnen auftrat. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da in Bezug auf die Wirksamkeit bei den mit INVEGA behandelten Patienten eine signifikant längere Zeitdauer bis zum Rezidiv erkennbar war als bei Placebo (p=0,0053).

Schizoaffektive Störungen
Die Wirksamkeit von INVEGA bei der akuten Behandlung psychotischer oder manischer Symptome bei schizoaffektiven Störungen wurde in zwei placebokontrollierten, 6-wöchigen Studien an Erwachsenen (Ältere ausgenommen) untersucht. Die aufgenommenen Studienteilnehmer 1) erfüllten die DSM-IV-Kriterien für schizoaffektive Störungen gemäß Bestätigung durch das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV-Störungen, 2) wiesen eine Gesamtpunktzahl auf der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von mindestens 60 auf und 3) zeigten ausgeprägte Stimmungssymptome anhand von mindestens 16 Punkten auf der Young Mania Rating Scale (YMRS) und/oder auf der Hamilton-Skala-21 für Depression (HAM-D 21). Zur Studienpopulation gehörten

Studienteilnehmer mit schizoaffektiven Störungen des bipolaren und depressiven Typs. In einer dieser Studien wurde die Wirksamkeit an 211 Studienteilnehmern beurteilt, die flexible Dosen INVEGA (3-12 mg einmal täglich) erhielten. In der anderen Studie wurde die Wirksamkeit an 203 Studienteilnehmern beurteilt, die einer der zwei INVEGA-Dosisstufen zugewiesen wurden: 6 mg mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 3 mg (n=105) oder 12 mg mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 9 mg (n=98) einmal täglich. Beiden Studien gehörten Studienteilnehmer an, die INVEGA entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Stimmungsstabilisierern und/oder Antidepressiva erhielten. Die Dosisgabe erfolgte jeweils morgens ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten. Die Wirksamkeit wurde unter Anwendung der PANSS beurteilt.

Die INVEGA-Gruppe in der Studie mit der flexiblen Dosierung (Dosis zwischen 3 und 12 mg/täglich, mittlere Modaldosis von 8,6 mg/täglich) und die höhere INVEGA-Dosisgruppe (12 mg/täglich mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 9 mg/täglich) in der Studie mit zwei Dosisstufen war Placebo in Bezug auf PANSS in Woche 6 jeweils überlegen. In der Gruppe mit der niedrigeren Dosis (6 mg/täglich mit der Möglichkeit zur Reduzierung auf 3 mg/täglich) in der Studie mit zwei Dosisstufen unterschied sich INVEGA in Bezug auf PANSS nicht signifikant von Placebo. Nur wenige Teilnehmer erhielten in beiden Studien eine Dosis von 3 mg. Eine Wirksamkeit dieser Dosis konnte nicht nachgewiesen werden. Statistisch überlegene Verbesserungen von manischen Symptomen anhand YMRS (sekundäre Wirksamkeitsskala) konnten bei Patienten in der Studie mit der flexiblen Dosis und bei Patienten mit der höheren INVEGA-Dosis in der zweiten Studie beobachtet werden.

Fasst man die Ergebnisse beider Studien zusammen (gepoolte Studiendaten), hat INVEGA die psychotischen und manischen Symptome der schizoaffektiven Störungen am Endpunkt im Vergleich zu Placebo verbessert, wenn es entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Stimmungsstabilisierern und/oder Antidepressiva verabreicht wurde. Dennoch war insgesamt gesehen in Bezug auf PANSS und YMRS die Wirkung einer Monotherapie größer als diese einer Therapie in Kombination mit Antidepressiva und/oder Stimmungsstabilisierern. Außerdem war INVEGA in der gepoolten Population im Hinblick auf die psychotischen Symptome nicht wirksam bei Patienten, die gleichzeitig Stimmungsstabilisierer und/oder Antidepressiva erhielten, aber diese Population war klein (30 Patienten in der Paliperidon-Gruppe und 20 Patienten in der Placebogruppe). Zusätzlich war in der ITT-Population von Studie SCA-3001 die Wirkung auf psychotische Symptome von Patienten, die gleichzeitig Stimmungsstabilisierer und/oder Antidepressiva erhielten, in Bezug auf PANSS, deutlich weniger ausgeprägt und statistisch nicht-signifikant. Eine Wirkung von INVEGA auf depressive Symptome konnte in diesen Studien nicht gezeigt werden, wurde aber in einer Langzeitstudie mit der langwirksamen injizierbaren Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) nachgewiesen (weiter unten in diesem Abschnitt beschrieben).

Eine Subgruppen-Analyse zeigte keinen Wirksamkeitsunterschied in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter oder geographischer Region. Die Daten reichten nicht aus, um ethnische Wirksamkeitsunterschiede zu untersuchen. Die Wirksamkeit wurde zudem als sekundärer Endpunkt durch Berechnung der Response-Rate (definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores ≥ 30% und des CGI-C Score ≤ 2) beurteilt.

Studien zu schizoaffektiven Störungen: Primärer Wirksamkeitsparameter, Veränderung des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zum Ausgangswert in den Studien R076477-SCA-3001 und R076477-SCA-3002: „Intent-to-Treat"-Daten

	Placebo	Niedrigere INVEGA-Dosis (3-6 mg)	Höhere INVEGA-Dosis (9-12 mg)	Flexible INVEGA-Dosis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Mittlerer Baseline-Wert (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Mittlere Veränderung (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-Wert (vs. Placebo)		0,187	0,003	
Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	

R076477-SCA-3002 Mittlerer Baseline-Wert (SD) Mittlere Veränderung (SD) P-Wert (vs. Placebo) Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	(N=93) 91,7 (12,1) -10,8 (18,7)			(N=211) 92,3 (13,5) -20,0 (20,23) < 0,001 -13,5 (2,63)

Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte deutet auf eine Verbesserung hin. Fortführung der letzten Beobachtungs-(Werte) nach der Methode LOCF („last observation carried forward“).

Studien zu schizoaffektiven Störungen: Sekundärer Wirksamkeitsparameter, Anteil der Studienteilnehmer mit Responder-Status zum Endpunkt LOFC: Studien R076477-SCA-3001 und R076477-SCA-3002: „Intent-to-Treat“-Daten				
	Placebo	Niedrigere INVEGA-Dosis (3-6 mg)	Höhere INVEGA-Dosis (9-12 mg)	Flexible INVEGA-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-Wert (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-Wert (vs. Placebo)	--			0,046
Response ist definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zu Baseline ≥ 30% und CGI-C Score ≤ 2				

In einer Langzeitstudie zur Beurteilung der Aufrechterhaltung der Wirkung war die langwirksame injizierbare Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) gegenüber Placebo signifikant wirksamer bei der Symptomkontrolle und der Verzögerung von Rezidiven der psychotischen, manischen und depressiven Symptome der schizoaffektiven Störung. Die Patienten wurden nach einer 13-wöchigen erfolgreichen Behandlung einer akuten psychotischen oder affektiven Episode und zusätzlicher 12-wöchiger Stabilisierung mit der langwirksamen injizierbaren Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat, Dosen von 50 bis 150 mg) für eine 15-monatige doppelblinde Phase der Studie zur Rezidivprävention randomisiert. Sie erhielten entweder weiterhin die langwirksame injizierbare Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) oder Placebo bis sie ein Rezidiv der schizoaffektiven Symptome erlitten. Die Studie zeigte bei Patienten, die mit der langwirksamen injizierbaren Paliperidon-Formulierung (Paliperidonpalmitat) behandelt wurden, eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs gegenüber Placebo ($p < 0,001$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für INVEGA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von schizoaffektiven Störungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Wirksamkeit von INVEGA zur Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen zwischen 12 und 14 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Wirksamkeit von INVEGA bei jugendlichen Studienteilnehmern mit Schizophrenie (INVEGA N=149, Placebo N=51) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 6-wöchigen Studie untersucht, die eine gewichtsbasierte fixe Dosierung über einen Dosisbereich von 1,5 mg/Tag bis 12 mg/Tag als Gruppendesign nutzte. Die Studienteilnehmer waren 12-17 Jahre alt und erfüllten die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie. Die Wirksamkeit wurde durch die Anwendung von PANSS ermittelt. Diese Studie zeigte die Wirksamkeit der mittleren Dosisgruppe von INVEGA bei jugendlichen Studienteilnehmern mit Schizophrenie. Zusätzlich wurde durch Dosierungsanalyse die Wirksamkeit der 3 mg, 6 mg und 12 mg Dosis einmal täglich gezeigt.

Schizophrenie-Studie bei Jugendlichen: R076477-PSZ-3001: 6-wöchig, fixe Dosierung, placebokontrolliert „Intent-to-Treat"-Analyse. Veränderung zum Zeitpunkt des LOCF-Endpunktes im Vergleich zum Ausgangswert				
	Placebo N=51	INVEGA Niedrige Dosis 1,5 mg N=54	INVEGA Mittlere Dosis 3 oder 6 mg* N=48	INVEGA Hohe Dosis 6 oder 12 mg** N=47
Änderung im PANSS-Score				
Mittlerer Baseline-Wert (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Mittlere Veränderung (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-Wert (vs. Placebo)		0,508	0,006	0,086
Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (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-Wert (vs. Placebo)		0,479	0,001	0,043
Response ist definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zu Baseline ≥ 20% Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte deutet auf eine Verbesserung hin. Fortführung der letzten Beobachtungs-(Werte) nach der Methode LOCF („last observation carried forward").				

*Mittlere Dosisgruppe: 3 mg für Studienteilnehmer < 51 kg, 6 mg für Studienteilnehmer ≥ 51 kg
**Hohe Dosisgruppe: 6 mg für Studienteilnehmer < 51 kg, 12 mg für Studienteilnehmer ≥ 51 kg

Die Wirksamkeit von INVEGA über einen flexiblen Dosisbereich von 3 mg/Tag bis 9 mg/Tag bei jugendlichen Studienteilnehmern (ab 12 Jahre) mit Schizophrenie (INVEGA N=112, Aripiprazol N=114) wurde auch in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie, die eine 8-wöchige, doppelblinde Akutphase und eine 18-wöchige, doppelblinde Erhaltungsphase einschloss, untersucht. Die Änderungen im PANSS-Gesamt-Score im Vergleich zu Baseline von Woche 8 und Woche 26 waren zwischen den INVEGA- und Aripiprazolgruppen zahlenmäßig gleich. Außerdem war der Unterschied des Patientenanteils der in Woche 26 ≥ 20% Verbesserung im PANSS-Gesamt-Score zeigte zwischen den beiden Behandlungsgruppen zahlenmäßig gleich.

Schizophrenie-Studie bei Jugendlichen: R076477-PSZ-3003: 26-wöchig, flexible Dosierung, aktiv-kontrolliert „Intent-to-Treat"-Analyse. Veränderung zum Zeitpunkt des LOCF-Endpunktes im Vergleich zum Ausgangswert		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Änderung im PANSS-Score **8. Woche, akuter Endpunkt**		
Mittlerer Baseline-Wert (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Mittlere Veränderung (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-Wert (vs. Aripiprazol)	0,935	
Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	0,1 (1,83)	
Änderung im PANSS-Score **Endpunkt nach 26 Wochen**		
Mittlerer Baseline-Wert (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Mittlere Veränderung (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-Wert (vs. Aripiprazol)	0,877	
Diff. der Mittelwerte der Kleinste-Quadrate-Schätzung (SE)	-0,3 (2,20)	
Responder-Analyse **Endpunkt nach 26 Wochen**		
Responder, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-Responder, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-Wert (vs. Aripiprazol)	0,444	
Response ist definiert als Rückgang des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zu Baseline ≥ 20% Anmerkung: Eine negative Veränderung der Score-Werte deutet auf eine Verbesserung hin. Fortführung der letzten Beobachtungs-(Werte) nach der Methode LOCF („last observation carried forward").		

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA ist innerhalb des empfohlenen klinischen Dosierungsbereichs dosisproportional.

Resorption
Nach Anwendung einer Einzeldosis zeigt INVEGA eine allmählich ansteigende Freisetzungsrate, die ein stetiges Anwachsen der Plasmakonzentration ermöglicht, bis ca. 24 Stunden nach der Anwendung die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) erreicht wird. Bei einmal täglicher Dosierung von INVEGA werden bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer Steady-state-Konzentrationen innerhalb von 4-5 Tagen nach der Anwendung erreicht.

Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon. Die Freisetzungscharakteristika von INVEGA resultieren in minimalen Schwankungsbreiten zwischen den Spitzen- und Talkonzentrationen im Vergleich zu jenen, die bei Risperidon-Präparaten mit sofortiger Freisetzung beobachtet wurden (Fluktuationsindex: 38% gegenüber 125%).

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA beträgt 28% (90% KI bei 23%-33%).

Bei Einnahme von Paliperidon-Retardtabletten mit einer standardisierten Mahlzeit mit hohem Fett- und Kaloriengehalt liegen die C_{max}- und AUC-Werte für Paliperidon im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen um bis zu 50-60% höher.

Verteilung
Paliperidon wird rasch verteilt. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 487 l. Die Plasmaproteinbindung von Paliperidon beträgt 74%. Es bindet primär an α_1-saures Glykoprotein und Albumin.

Biotransformation und Elimination
Eine Woche nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 1 mg ^{14}C-Paliperidon mit sofortiger Freisetzung wurden 59% der Gesamtdosis unverändert im Urin ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass Paliperidon in der Leber nicht extensiv metabolisiert wird. Ungefähr 80% der verabreichten Radioaktivität wurden im Urin und 11% in den Faeces wiedergefunden. *In vivo* wurden insgesamt 4 Stoffwechselwege identifiziert, wobei auf keinen mehr als 6,5% der Dosis entfallen: Dealkylierung, Hydroxylierung, Dehydrogenierung und Benzisoxazol-Abspaltung. Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine mögliche Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 an der Metabolisierung von Paliperidon hindeuten, gab es *in vivo* keine Hinweise auf eine signifikante Rolle dieser Isoenzyme bei der Metabolisierung von Paliperidon. Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keinen erkennbaren Unterschied zwischen extensiven Metabolisierern und langsamen Metabolisierern von CYP2D6-Substraten in Bezug auf die scheinbare Clearance von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA. *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten keine wesentliche Hemmwirkung von Paliperidon auf die Metabolisierung von Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Isoenzyme wie CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Paliperidon beträgt etwa 23 Stunden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Paliperidon ein Substrat des P-gp und ein schwacher Inhibitor des P-gp bei hohen Konzentrationen ist. *In-vivo*-Daten liegen nicht vor, und die klinische Relevanz ist unbekannt.

Einschränkung der Leberfunktion
Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert. In einer Studie an Studienteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) waren die Plasmakonzentrationen von freiem Paliperidon ähnlich denen gesunder Studienteilnehmer. Zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erkenntnisse vor.

Einschränkung der Nierenfunktion
Die Elimination von Paliperidon nahm mit abnehmender Nierenfunktion ab. Die Gesamt-Clearance von Paliperidon war bei Studienteilnehmern mit eingeschränkter Nierenfunktion um 32% bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl]=50 bis < 80 ml/min), um 64% bei mäßiger (CrCl=30 bis < 50 ml/min) und um 71% bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl=< 30 ml/min) verringert. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertzeit von Paliperidon betrug bei Studienteilnehmern mit leichter, mäßiger und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion jeweils 24, 40 bzw. 51 Stunden, im Vergleich zu 23 Stunden bei Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 80 ml/min).

Ältere Patienten
Daten einer Pharmakokinetik-Studie mit älteren Studienteilnehmern (Alter ≥ 65 Jahre, N=26) wiesen darauf hin, dass die scheinbare Steady-state-Clearance von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA um 20% niedriger, verglichen mit der erwachsener Studienteilnehmer (Alter 18-45 Jahre, N=28), war. Allerdings ergab die populationspharmakokinetische Analyse bei schizophrenen Studienteilnehmern keine erkennbaren Alterseffekte nach entsprechender Korrektur für eine altersbedingte Abnahme der CrCl.

Jugendliche
Die systemische Exposition von Paliperidon bei jugendlichen Studienteilnehmern (ab 15 Jahre) war mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 51kg wurde eine 23% höhere Exposition beobachtet als bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 51kg. Das Alter allein hatte keinen Einfluss auf die Exposition.

Ethnische Zugehörigkeit
In der populationspharmakokinetischen Analyse ergaben sich keine Anzeichen für ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA.

Geschlecht
Die scheinbare Clearance von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA liegt bei Frauen um ca. 19% niedriger als bei Männern. Diese Differenz lässt sich überwiegend durch Unterschiede in der fettfreien Körpermasse und bei der Kreatinin-Clearance zwischen Männern und Frauen erklären.

Rauchen
Aus *In-vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Paliperidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paliperidon haben. Eine populationspharmakokinetische Auswertung zeigte eine leicht niedrigere Exposition mit Paliperidon bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Der Unterschied ist jedoch vermutlich nicht von klinischer Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Paliperidon an Ratten und Hunden zeigten hauptsächlich pharmakologische Effekte, wie Sedierung und Prolaktin-vermittelte Wirkungen auf die Brustdrüsen und Genitalien. Bei Ratten und Kaninchen zeigte Paliperidon keine teratogenen Wirkungen. In Reproduktionsstudien an Ratten unter Verwendung von Risperidon, welches bei der Ratte und beim Menschen extensiv in Paliperidon umgewandelt wird, wurden eine Reduktion des Geburtsgewichts und im Überleben der Nachkommen beobachtet. Andere Dopamin-Antagonisten wirkten sich negativ auf das Lernvermögen und die motorische Entwicklung der Nachkommen aus, wenn sie bei trächtigen Tieren angewendet wurden. In einer Reihe von Tests zeigte Paliperidon keine Genotoxizität. In Studien an Ratten und Mäusen zur Kanzerogenität von Risperidon bei oraler Anwendung wurde eine erhöhte Häufigkeit von Hypophysenadenomen (Maus), endokrinen Pankreasadenomen (Ratte) und Brustdrüsenadenomen (beide Spezies) beobachtet. Bei diesen Tumoren besteht ein möglicher Zusammenhang mit einem längerfristigen Dopamin-D_2-Antagonismus sowie mit einer Hyperprolaktinämie. Die Relevanz dieser Erkenntnisse zu Tumoren bei Nagern in Bezug auf ein Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer 7-wöchigen Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten, die orale Dosen bis zu 2,5 mg/kg/Tag Paliperidon erhielten, was einer Exposition von ungefähr der klinischen Exposition basierend auf der AUC entspricht, wurden keine Effekte auf Wachstum, sexuelle Reifung und Reproduktionsverhalten beobachtet. Paliperidon in Dosen bis zu 2,5 mg/kg/Tag hat die neurobehaviorale Entwicklung der Männchen nicht beeinträchtigt. Bei Weibchen wurde bei 2,5 mg/kg/Tag ein Effekt auf Lernen und Gedächtnis beobachtet. Dieser Effekt wurde nach Behandlungsende nicht beobachtet. In einer 40-wöchigen Toxizitätsstudie an juvenilen Hunden, die orale Dosen bis zu 5 mg/kg/Tag Risperidon (das weitgehend zu Paliperidon umgewandelt wird) erhielten, wurden ab einer 3 mal höheren klinischen Exposition basierend auf der AUC, Effekte auf die sexuelle Reifung, das Wachstum der Röhrenknochen und die Mineraldichte des Femur beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

3 mg
Tablettenkern:
Macrogol 200 000
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Macrogol 7 000 000
Eisen(III)-oxid (E172)
Hyetellose
Macrogol 3350
Celluloseacetat

Überzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Carnaubawachs

Drucktinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

6 mg
Tablettenkern:
Macrogol 200 000
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Macrogol 7 000 000
Eisen(III)-oxid (E172)
Hyetellose
Macrogol 3350
Celluloseacetat

Überzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Carnaubawachs

Drucktinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

9 mg
Tablettenkern:
Macrogol 200 000
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Macrogol 7 000 000
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Hyetellose
Macrogol 3350
Celluloseacetat

Überzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-oxid (E172)
Carnaubawachs

Drucktinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

12 mg
Tablettenkern:
Macrogol 200 000
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Macrogol 7 000 000
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Hyetellose
Macrogol 3350
Celluloseacetat

Überzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)

Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Carnaubawachs

Drucktinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flaschen: Nicht über 30°C lagern. Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Blisterpackungen: Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen:
Weiße Flasche aus High-Density-Polyethylen (HDPE), induktionsversiegelt, mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen. Jede Flasche enthält 2 Beutel (Beutel bestehen aus nahrungsmittelsicherem Polyethylen) mit je 1 g Silicagel (Siliciumdioxid).

Packungen zu je 30 oder 350 Retardtabletten.

Blisterpackungen:
Kindergesicherter Durchdrückblister aus orientierter Polyamid (OPA)-Aluminium-Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium-Folie.
Packungen zu je 14, 28, 49, 56 oder 98 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juni 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BESTIMMUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM-BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INVEGA 3 mg Retardtabletten
INVEGA 6 mg Retardtabletten
INVEGA 9 mg Retardtabletten
INVEGA 12 mg Retardtabletten
Paliperidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 3 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 6 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 9 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 12 mg Paliperidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

3-mg-Tabletten
Enthält Lactose. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Retardtabletten
28 Retardtabletten
49 Retardtabletten
56 Retardtabletten
98 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Als Ganzes schlucken, nicht zerkauen, teilen oder zerdrücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30˚C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3 mg
14 Retardtabletten - EU/1/07/395/067
28 Retardtabletten - EU/1/07/395/041
49 Retardtabletten - EU/1/07/395/042
56 Retardtabletten - EU/1/07/395/043
98 Retardtabletten - EU/1/07/395/044

6 mg
14 Retardtabletten - EU/1/07/395/070
28 Retardtabletten - EU/1/07/395/045
49 Retardtabletten - EU/1/07/395/046
56 Retardtabletten - EU/1/07/395/047
98 Retardtabletten - EU/1/07/395/048

9 mg
14 Retardtabletten - EU/1/07/395/073
28 Retardtabletten - EU/1/07/395/049
49 Retardtabletten - EU/1/07/395/050
56 Retardtabletten - EU/1/07/395/051
98 Retardtabletten - EU/1/07/395/052

12 mg
14 Retardtabletten - EU/1/07/395/076
28 Retardtabletten - EU/1/07/395/053
49 Retardtabletten - EU/1/07/395/054
56 Retardtabletten - EU/1/07/395/055
98 Retardtabletten - EU/1/07/395/056

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

7-TABLETTEN-OPA-ALU-PVC/ALU-BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INVEGA 3 mg Retardtabletten
INVEGA 6 mg Retardtabletten
INVEGA 9 mg Retardtabletten
INVEGA 12 mg Retardtabletten
Paliperidon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV

3. VERFALLDATUM

Verw. bis MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Mo, Di, Mi, Do, Fr, Sa, So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FLASCHEN-UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INVEGA 3 mg Retardtabletten
INVEGA 6 mg Retardtabletten
INVEGA 9 mg Retardtabletten
INVEGA 12 mg Retardtabletten
Paliperidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 3 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 6 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 9 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 12 mg Paliperidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

3-mg-Tabletten
Enthält Lactose. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten
350 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Als Ganzes schlucken, nicht zerkauen, teilen oder zerdrücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30˚C lagern.
Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

invega 3 mg
invega 6 mg

invega 9 mg
invega 12 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INVEGA 3 mg Retardtabletten
INVEGA 6 mg Retardtabletten
INVEGA 9 mg Retardtabletten
INVEGA 12 mg Retardtabletten
Paliperidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 3 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 6 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 9 mg Paliperidon.
Jede Retardtablette enthält 12 mg Paliperidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

3-mg-Tabletten
Enthält Lactose. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten
350 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Als Ganzes schlucken, nicht zerkauen, teilen oder zerdrücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

INVEGA 3 mg Retardtabletten
INVEGA 6 mg Retardtabletten
INVEGA 9 mg Retardtabletten
INVEGA 12 mg Retardtabletten
Paliperidon

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist INVEGA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INVEGA beachten?
3. Wie ist INVEGA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INVEGA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist INVEGA und wofür wird es angewendet?

INVEGA enthält den Wirkstoff Paliperidon, der zur Klasse der Antipsychotika gehört.

INVEGA wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahre zur Behandlung der Schizophrenie angewendet.

Schizophrenie ist eine Erkrankung mit Symptomen wie dem Hören, Sehen und/oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, Irrglauben, ungewöhnlichem Misstrauen, zunehmender Zurückgezogenheit, unzusammenhängender Sprechweise und Verhalten sowie emotionaler Abflachung. Menschen, die an dieser Erkrankung leiden, können sich außerdem depressiv, ängstlich, schuldig oder angespannt fühlen.

INVEGA wird bei Erwachsenen außerdem zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen angewendet.

Eine schizoaffektive Störung bezeichnet eine psychische Verfassung, in der eine Person eine Kombination aus Symptomen der Schizophrenie (wie oben aufgeführt) und darüber hinaus Symptome von Stimmungsstörungen aufweist (Hochgefühl, Traurigkeit, Unruhe, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Gesprächigkeit, Desinteresse an Alltagsaktivitäten, zu viel oder zu wenig Schlaf, zu viel oder zu wenig Nahrungsaufnahme und wiederkehrende Suizidgedanken).

INVEGA kann helfen, die Symptome Ihrer Erkrankung zu lindern und ein Wiederauftreten Ihrer Symptome zu verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INVEGA beachten?

INVEGA darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Paliperidon, Risperidon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie INVEGA einnehmen.
- Patienten mit schizoaffektiven Störungen, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, sollen sorgfältig wegen eines möglichen Wechsels von manischen zu depressiven Symptomen überwacht werden.
- Dieses Arzneimittel wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. Jedoch können ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen, ähnlichen Arzneimitteln behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle oder Sterberisiko haben (siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- wenn Sie an der Parkinson-Krankheit oder an Demenz leiden.
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom)
- wenn Sie jemals abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben. Sie sollten wissen, dass beide Zustände durch diese Art von Arzneimitteln verursacht werden können.
- wenn Sie wissen, dass Sie in der Vergangenheit eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen hatten (dies kann durch andere Arzneimittel verursacht worden sein oder andere Ursachen gehabt haben).
- wenn Sie Diabetiker sind oder zu Diabetes mellitus neigen.
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzkrankheiten zu niedrigem Blutdruck neigen.
- wenn Sie an Epilepsie leiden.
- wenn Sie an Schluckbeschwerden oder Störungen im Magen- oder Darmbereich leiden, so dass Ihre Fähigkeit, zu schlucken oder Nahrung durch normale Darmbewegungen weiterzutransportieren, beeinträchtigt ist.
- wenn Sie eine Erkrankung haben, die mit Durchfall einhergeht.
- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie eine verlängerte und/oder schmerzhafte Erektion haben.
- wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Körperkerntemperatur oder ein Überhitzen zu kontrollieren.
- wenn Sie anomal hohe Blutwerte des Hormons Prolaktin haben oder wenn Sie an einem möglicherweise prolaktinabhängigem Tumor leiden.
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Blutgerinnsel in der Vorgeschichte haben, weil Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnseln in Zusammenhang gebracht wurden.

Wenn Sie einen dieser Zustände aufweisen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt/ Ihrer Ärztin, da er/sie Ihre Dosierung vielleicht anpassen oder Sie eine Zeit lang beobachten möchte.

Ihr Arzt kann möglicherweise die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen überprüfen, da bei Patienten, die INVEGA einnehmen, sehr selten eine gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen benötigt werden, beobachtet wurde.

INVEGA kann zu einer Gewichtszunahme führen. Eine erhebliche Gewichtszunahme kann Ihre Gesundheit gefährden. Ihr Arzt sollte regelmäßig Ihr Gewicht überprüfen.

Weil Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) oder die Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes mellitus bei Patienten, die INVEGA einnehmen, beobachtet wurde, sollte Ihr Arzt auf Anzeichen eines

erhöhten Blutzuckerspiegels achten. Bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus sollte der Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Während einer Operation am Auge wegen einer Linsentrübung (Katarakt, grauer Star) kann es vorkommen, dass sich die Pupille (der schwarze Kreis in der Mitte des Auges) nicht wie erforderlich erweitert. Auch kann die Iris (der farbige Teil des Auges) während der Operation erschlaffen, was zu einer Schädigung des Auges führen kann. Wenn bei Ihnen eine Operation am Auge geplant ist, informieren Sie unbedingt Ihren Augenarzt darüber, dass Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche
INVEGA ist nicht zur Behandlung der Schizophrenie bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren bestimmt.

INVEGA ist nicht zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

Dies ist so, weil nicht bekannt ist, ob INVEGA in diesen Altersgruppen sicher und wirksam ist.

Einnahme von INVEGA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben.
Es können Änderungen in den elektrischen Abläufen Ihres Herzens auftreten, wenn Sie dieses Arzneimittel zusammen mit bestimmten Arzneimitteln, die den Herzrhythmus kontrollieren oder anderen Arten von Arzneimitteln wie z.B. Antihistaminika, Anti-Malariamittel oder anderen Antipsychotika, einnehmen.

Da dieses Arzneimittel seine Wirkung hauptsächlich im Gehirn entfaltet, könnte es zu einer Beeinflussung durch andere Arzneimittel (oder Alkohol), die auf das Gehirn wirken, durch eine zusätzliche Wirkung auf die Gehirnfunktion kommen.

Da dieses Arzneimittel den Blutdruck senken kann, ist bei einer Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln Vorsicht geboten.

Dieses Arzneimittel kann die Wirkung von Arzneimitteln gegen die Parkinson-Krankheit und gegen das Restless-Legs-Syndrom (z.B. Levodopa) vermindern.

Die Wirkung dieses Arzneimittels kann beeinflusst werden, wenn Sie Arzneimittel, die die Geschwindigkeit der Darmbewegungen beeinflussen einnehmen (z.B. Metoclopramid).

Eine Dosisreduktion dieses Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit Valproinsäure eingenommen wird.

Die Einnahme von oralem Risperidon zusammen mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen, da die Kombination dieser beiden Arzneimittel zu verstärkten Nebenwirkungen führen kann.

INVEGA soll in Kombination mit Arzneimitteln, die die Aktivität des zentralen Nervensystems erhöhen (Psychostimulanzien wie Methylphenidat) mit Vorsicht angewendet werden.

Einnahme von INVEGA zusammen mit Alkohol
Während der Einnahme dieses Arzneimittels sollen Sie Alkohol meiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft nicht einnehmen, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart. Bei neugeborenen Babys von Müttern, die Paliperidon im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome

auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder –schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.
Solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollten Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Schwindel und Sehstörungen können während der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten (siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Dies sollte bedacht werden, wenn volle Aufmerksamkeit erforderlich ist, z.B. beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen.

Die 3-mg-Tablette von INVEGA enthält Lactose
Die 3-mg-Tablette dieses Arzneimittels enthält Lactose, eine Zuckerart. Bitte nehmen Sie INVEGA erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

INVEGA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist INVEGA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein.

Anwendung bei Erwachsenen
Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 6 mg, einmal täglich morgens einzunehmen. Allerdings kann die Dosis von Ihrem Arzt erhöht oder verringert werden, bei Schizophrenie innerhalb des Dosisbereichs zwischen 3 mg und 12 mg einmal täglich und bei schizoaffektiven Störungen innerhalb des Dosisbereichs zwischen 6 mg und 12 mg einmal täglich. Dies hängt davon ab, wie gut das Arzneimittel bei Ihnen wirkt.

Anwendung bei Jugendlichen
Die empfohlene Anfangsdosis zur Behandlung der Schizophrenie beträgt für Jugendliche ab 15 Jahre 3 mg, einmal täglich morgens einzunehmen.

Für Jugendliche, die 51 kg oder mehr wiegen, kann die Dosis innerhalb des Bereichs von 6 mg bis 12 mg einmal täglich erhöht werden.

Für Jugendliche, die weniger als 51 kg wiegen, kann die Dosis auf 6 mg einmal täglich erhöht werden.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Sie einnehmen sollen. Dies hängt davon ab, wie gut das Arzneimittel bei Ihnen wirkt.

Wie und wann INVEGA einzunehmen ist
Dieses Arzneimittel muss eingenommen werden und als Ganzes mit Wasser oder einer anderen Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

Dieses Arzneimittel soll jeden Morgen mit oder ohne Frühstück, aber jeden Tag auf die gleiche Art und Weise, eingenommen werden. Wechseln Sie nicht zwischen einer Einnahme mit dem Frühstück an einem Tag und einer Einnahme ohne Frühstück am nächsten Tag ab.

Der Wirkstoff Paliperidon löst sich nach dem Schlucken der Tablette auf und die Tablettenhülle wird als Abfallprodukt vom Körper ausgeschieden.

Patienten mit Nierenproblemen
Ihr Arzt kann die Dosis Ihres Arzneimittels je nach Ihrer individuellen Nierenfunktion anpassen.

Ältere Patienten
Ihr Arzt kann die Dosis Ihres Arzneimittels reduzieren, wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist.

Wenn Sie eine größere Menge von INVEGA eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung. Es können Schläfrigkeit, Müdigkeit, abnormale Körperbewegungen, Probleme beim Stehen und Gehen, durch niedrigen Blutdruck hervorgerufener Schwindel sowie abnormaler Herzschlag auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von INVEGA vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Haben Sie eine Dosis vergessen, so nehmen Sie die nächste Dosis am folgenden Tag ein. Wenn Sie zwei oder mehr Einnahmen vergessen haben, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von INVEGA abbrechen
Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, weil Sie dadurch die Wirkung des Arzneimittels verlieren werden. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht absetzen, bevor Ihr Arzt dies anordnet, da Ihre Symptome zurückkehren können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie:
- Blutgerinnsel in den Venen entwickeln, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen des Beines), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.
- Demenz haben und bei Ihnen plötzlich eine Veränderung Ihres geistigen Zustands auftritt oder Sie ein plötzliches Schwäche- oder Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen, besonders auf einer Seite, oder eine undeutliche Sprache, selbst nur kurzfristig, entwickeln. Dies können Hinweise auf einen Schlaganfall sein.
- Fieber, Muskelsteifheit, Schweißausbrüche oder eine Bewusstseinsminderung (eine Erkrankung, die "Malignes Neuroleptisches Syndrom" genannt wird) bemerken. Eine sofortige medizinische Behandlung könnte erforderlich sein.
- männlich sind und bei Ihnen eine langanhaltende oder schmerzhafte Erektion auftritt. Dies wird Priapismus genannt. Eine sofortige medizinische Behandlung könnte erforderlich sein.
- unwillkürliche, rhythmische Bewegungen der Zunge, des Mundes oder im Gesicht bemerken. Ein Absetzen von Paliperidon kann erforderlich sein.
- schwere allergische Reaktionen, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an der Lippe oder an der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (bis hin zu einer 'anaphylaktischen Reaktion') entwickeln.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Ein- und Durchschlafschwierigkeiten
- Parkinsonismus: Dieser Zustand kann langsame oder gestörte Bewegungen, Gefühl von steifen oder festen Muskeln (dies macht Ihre Bewegungen ruckartig) und manchmal sogar ein Gefühl des „Einfrierens“ und dann Wiederbeginn von Bewegungen einschließen. Andere Anzeichen für Parkinsonismus schließen einen langsamen, schlurfenden Gang, ein Zittern in Ruhe, verstärkte

Speichelabsonderung und/oder vermehrten Speichelfluss sowie einen Verlust der Ausdrucksfähigkeit des Gesichts ein.
- Ruhelosigkeit
- sich schläfrig fühlen oder unaufmerksam sein
- Kopfschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Bronchitis, allgemeine Erkältungssymptome, Nasennebenhöhlenentzündung, Harnwegsinfektion, grippeähnliches Gefühl
- Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit
- Erregungszustand (Manie), Reizbarkeit, Depression, Angst
- Dystonie: Dies ist ein Zustand, der langsame oder anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktionen einschließt. Dies kann jeden Teil des Körpers betreffen (was zu einer anomalen Körperhaltung führen kann), allerdings betrifft Dystonie oft Teile des Gesichts einschließlich anomaler Bewegungen der Augen, des Mundes, der Zunge oder des Kiefers.
- Schwindel
- Dyskinesie: Dies ist ein Zustand, der unwillkürliche Muskelbewegungen einschließt und wiederholte, krampfartige oder windende Bewegungen oder Zuckungen einschließen kann.
- Tremor (Zittern)
- verschwommenes Sehen
- eine Unterbrechung der Reizleitung zwischen den oberen und unteren Teilen des Herzens, anomale elektrische Reizleitung des Herzens, Verlängerung des QT-Intervalls Ihres Herzens, langsamer Herzschlag, schneller Herzschlag
- niedriger Blutdruck beim Aufstehen (daher können sich einige Personen, die INVEGA einnehmen, beim plötzlichen Aufstehen oder Aufrichten schwach oder schwindelig fühlen oder ohnmächtig werden), hoher Blutdruck
- Halsschmerzen, Husten, verstopfte Nase
- Bauchschmerzen, Bauchbeschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen
- erhöhte Leber-Transaminasen in Ihrem Blut
- Juckreiz, Hautausschlag
- Knochen- oder Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Aufhören der Monatsblutung
- Fieber, Schwäche, Erschöpfung (Müdigkeit).

Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Lungenentzündung, Atemwegsinfektion, Harnblaseninfektion, Ohrinfektion, Mandelentzündung
- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Blutplättchen (Blutzellen, die helfen, eine Blutung zu stoppen), Blutarmut, verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- INVEGA kann zu einer Erhöhung Ihrer Werte des Hormons „Prolaktin“ – nachgewiesen bei einem Bluttest - führen (dies kann Symptome hervorrufen, muss aber nicht). Wenn Symptome eines hohen Prolaktinwertes auftreten, können sie bei Männern ein Anschwellen der Brustdrüsen, Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten oder andere sexuelle Funktionsstörungen einschließen. Bei Frauen können sie Brustbeschwerden, Milchabsonderung aus den Brüsten, Ausbleiben einzelner Monatsblutungen oder andere Probleme mit dem Zyklus einschließen.
- Diabetes oder Verschlimmerung eines Diabetes, hoher Blutzuckerspiegel, zunehmender Taillenumfang, Appetitverlust, der zu einer Mangelernährung und zu einer Verringerung des Körpergewichts führt, erhöhte Bluttriglyzeride (ein Fett)
- Schlafstörungen, Verwirrtheit, verminderter sexueller Antrieb, Orgasmusunfähigkeit, Nervosität, Albträume
- tardive Dyskinesie (unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen Ihres Gesichts, Ihrer Zunge oder anderer Teile Ihres Körpers). Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie

unwillkürliche rhythmische Bewegungen der Zunge, des Mundes und Gesichts erleben. Ein Absetzen von INVEGA kann notwendig sein.
- Krämpfe (Anfälle), Ohnmachtsanfall, andauernder Drang zur Bewegung bestimmter Körperteile, Schwindel beim Aufstehen, Störung der Aufmerksamkeit, Sprachstörungen, Verlust des Geschmacksinns oder anomales Geschmacksempfinden, vermindertes Empfinden der Haut für Schmerz und Berührung, ein Gefühl von Kribbeln, Stechen oder Taubheit der Haut
- Überempfindlichkeit der Augen gegenüber Licht, Augeninfektion oder Bindehautentzündung, trockenes Auge
- Gefühl, sich zu drehen (Vertigo), Ohrgeräusche, Ohrenschmerzen
- unregelmäßiger Herzschlag, anomale elektrische Ableitung des Herzens (Befunde im Elektrokardiogramm oder EKG), ein flatteriges oder pochendes Gefühl in Ihrem Brustkorb (Palpitationen)
- niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit, Keuchen, Nasenbluten
- geschwollene Zunge, Magen- oder Darminfektion, Schluckbeschwerden, übermäßige Blähungen
- erhöhte GGT (ein Leberenzym, das Gamma-Glutamyltransferase genannt wird) in Ihrem Blut, erhöhte Leberenzyme in Ihrem Blut
- Nesselsucht, Haarausfall, Ekzem, Akne
- ein Anstieg der CPK (Creatinin-Phosphokinase) in Ihrem Blut, eines Enzyms, das manchmal bei Muskelschäden freigesetzt wird, Muskelkrämpfe, Gelenksteifheit, Gelenkschwellung, Muskelschwäche, Nackenschmerzen
- Urininkontinenz, häufiges Urinieren, Unfähigkeit, zu Urinieren, Schmerzen beim Urinieren
- Erektionsprobleme, Ejakulationsstörung
- Ausbleiben einzelner Monatsblutungen oder andere Probleme mit Ihrem Zyklus (Frauen), Milchabsonderung aus den Brüsten, sexuelle Funktionsstörungen, Brustschmerzen, Brustbeschwerden
- Schwellung des Gesichts, Mundes, der Augen oder Lippen, Schwellung des Körpers, der Arme oder Beine
- Schüttelfrost, eine Erhöhung der Körpertemperatur
- eine Veränderung in Ihrer Art zu gehen
- Durstgefühl
- Brustkorbschmerzen, Brustkorbbeschwerden, Unwohlsein
- Sturzneigung.

Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
- Augeninfektion, Pilzinfektion der Nägel, Hautinfektion, durch Milben hervorgerufene Hautentzündung
- gefährlich niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen in Ihrem Blut benötigt werden
- verminderte Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen, die Sie vor Infektionen schützen, erhöhte Anzahl von Eosinophilen (bestimmte Art von weißen Blutkörperchen) in Ihrem Blut
- schwere allergische Reaktion, die durch Fieber, Schwellung von Mund, Gesicht, Lippen oder Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Abfall des Blutdrucks gekennzeichnet ist, allergische Reaktion
- Zucker im Urin
- ungenügende Ausschüttung eines Hormons, das die Urinmenge kontrolliert
- lebensgefährliche Komplikationen eines unkontrollierten Diabetes
- gefährlich übermäßige Aufnahme von Wasser, niedriger Blutzuckerspiegel, verstärktes Trinken von Wasser, Anstieg des Cholesterinspiegels in Ihrem Blut
- Schlafwandeln
- keine Bewegungen oder Reaktionen im wachen Zustand (Katatonie)
- Emotionslosigkeit
- Malignes Neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Einschränkung oder Verlust des Bewusstseins, hohes Fieber und schwere Muskelsteifheit)

- Bewusstlosigkeit, Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination
- Probleme mit den Blutgefäßen im Gehirn, Koma durch unkontrollierten Diabetes, unempfänglich für Reize, Bewusstseinseinschränkung, Kopfwackeln
- Glaukom (erhöhter Augeninnendruck), verstärkter Tränenfluss, Rötung der Augen, Probleme mit der Bewegung Ihrer Augen, Augenrollen
- Vorhofflimmern (ein anomaler Herzrhythmus), schneller Herzschlag nach dem Aufstehen
- Blutgerinnsel in den Venen, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen des Beines), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich beobachten, holen Sie bitte unverzüglich ärztlichen Rat ein.
- verminderte Sauerstoffversorgung in Teilen Ihres Körpers (wegen vermindertem Blutfluss), Erröten
- Atemschwierigkeiten während des Schlafens (Schlaf-Apnoe), schnelle, flache Atmung
- Lungenentzündung, die durch ein versehentliches Einatmen von Nahrung in die Lunge verursacht wird, Verengung der Atemwege, Stimmstörung
- eine Blockierung im Darm, Stuhlinkontinenz, sehr harter Stuhl, Aufhören der Darmbewegungen, was zur Blockierung im Darm führt
- Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- schwere allergische Reaktion mit Schwellung, die den Rachen betreffen und zu Schwierigkeiten beim Atmen führen kann
- Verdickung der Haut, trockene Haut, Hautrötung, Farbveränderungen der Haut, schuppige, juckende (Kopf-)Haut, Schuppen
- Zerstörung von Muskelfasern und Schmerzen in den Muskeln (Rhabdomyolyse), anomale Körperhaltung
- Priapismus (eine anhaltende Erektion, wodurch ein chirurgisches Eingreifen erforderlich sein kann)
- Brustbildung bei Männern, Vergrößerung Ihrer Brustdrüsen, Milchabsonderung aus den Brüsten, vaginaler Ausfluss
- verspäteter Beginn der Monatsblutungen, Brustvergrößerung
- sehr niedrige Körpertemperatur, ein Absinken der Körpertemperatur
- Symptome von Arzneimittel-Entzug.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
- Lungenstauung
- erhöhtes Insulin (ein Hormon zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels) in Ihrem Blut.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung eines anderen Arzneimittels beobachtet, das Risperidon enthält und dem Paliperidon sehr ähnlich ist. Daher können diese auch bei INVEGA auftreten: schlafbezogene Essstörung, verschiedene Arten von Problemen mit den Blutgefäßen im Gehirn, knisternde Lungengeräusche und schwerer oder lebensbedrohlicher Hautausschlag mit Blasenbildung und Ablösen der Haut, der in und um den Mund, die Nase, Augen und Geschlechtsorgane beginnen kann und sich dann auf andere Bereiche des Körpers ausbreiten kann (Steven-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse). Es können auch Probleme am Auge während einer Katarakt-Operation auftreten. Wenn Sie INVEGA einnehmen oder eingenommen haben, kann es während einer Katarakt-Operation zu einem Zustand kommen, der intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS) genannt wird. Wenn bei Ihnen eine Katarakt-Operation notwendig ist, informieren Sie unbedingt Ihren Augenarzt darüber, dass Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder eingenommen haben.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Jugendlichen
Bei Jugendlichen traten im Allgemeinen die gleichen Nebenwirkungen auf wie bei Erwachsenen, mit Ausnahme folgender Nebenwirkungen, die häufiger auftraten:
- sich schläfrig fühlen oder unaufmerksam sein
- Parkinsonismus: Dieser Zustand kann langsame oder gestörte Bewegungen, Gefühl von steifen oder festen Muskeln (dies macht Ihre Bewegungen ruckartig) und manchmal sogar ein Gefühl

des „Einfrierens“ und dann Wiederbeginn von Bewegungen einschließen. Andere Anzeichen für Parkinsonismus schließen einen langsamen, schlurfenden Gang, ein Zittern in Ruhe, verstärkte Speichelabsonderung und/oder vermehrten Speichelfluss sowie einen Verlust der Ausdrucksfähigkeit des Gesichts ein.
- Gewichtszunahme
- allgemeine Erkältungssymptome
- Ruhelosigkeit
- Tremor (Zittern)
- Magenschmerzen
- Milchabsonderung aus den Brüsten bei Mädchen
- Anschwellen der Brüste bei Jungen
- Akne
- Sprachstörungen
- Magen- oder Darminfektion
- Nasenbluten
- Ohrinfektion
- erhöhte Bluttriglyzeride (ein Fett)
- Gefühl, sich zu drehen (Drehschwindel).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist INVEGA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung/Flasche und auf der Faltschachtel nach „Verw. bis“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Flaschen: Nicht über 30°C lagern. Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Blisterpackungen: Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was INVEGA enthält
Der Wirkstoff ist Paliperidon.
Jede INVEGA 3 mg Retardtablette enthält 3 mg Paliperidon.
Jede INVEGA 6 mg Retardtablette enthält 6 mg Paliperidon.
Jede INVEGA 9 mg Retardtablette enthält 9 mg Paliperidon.
Jede INVEGA 12 mg Retardtablette enthält 12 mg Paliperidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:
Überzogener Tablettenkern:
Macrogol 200 000
Natriumchlorid
Povidon (K29-32)
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) (nur 3, 12 mg Tablette)
Macrogol 7 000 000
Eisen(III)-oxid (E172)
Hyetellose
Macrogol 3350
Celluloseacetat
Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 9 mg Tablette)

Farblack:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400 (nur 6, 9 und 12 mg Tablette)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) (nur 6, 12 mg Tablette)
Eisen(III)-oxid (E172) (nur 6, 9 mg Tablette)
Lactose-Monohydrat (nur 3 mg Tablette)
Triacetin (nur 3 mg Tablette)
Carnaubawachs

Drucktinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Hypromellose

Wie INVEGA aussieht und Inhalt der Packung
INVEGA Retardtabletten sind kapselförmig. Die 3-mg-Tabletten sind weiß und mit "PAL 3" bedruckt, die 6-mg-Tabletten sind beige und mit "PAL 6" bedruckt, die 9-mg-Tabletten sind rosafarben und mit "PAL 9" bedruckt, und die 12-mg-Tabletten sind dunkelgelb und mit "PAL 12" bedruckt. Alle Tabletten sind in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Flaschen: Die Tabletten werden in einer Plastikflasche mit einem kindergesicherten Plastikverschluss bereitgestellt. Jede Flasche enthält entweder 30 Tabletten oder 350 Tabletten. Jede Flasche enthält 2 Beutel mit Kieselgel, die dazu dienen, Feuchtigkeit aufzunehmen und die Tabletten trocken zu halten.
- Blisterpackungen: Die Tabletten werden in Blisterpackungen bereitgestellt, die in Faltschachteln zu 14, 28, 49, 56 oder 98 Tabletten verpackt sind.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561
lv@its.jnj.com

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.