

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVEGA 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 3 mg paliperidooni.
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 6 mg paliperidooni.
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 9 mg paliperidooni.
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 12 mg paliperidooni.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 3 mg tablett sisaldab 13,2 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Kolmekihilise kattega kapslikujulised valged tabletid kirjaga „PAL 3”, mille pikiläbimõõt on 11 mm ja ristiläbimõõt on 5 mm.

Kolmekihilise kattega kapslikujulised beežid tabletid kirjaga „PAL 6”, mille pikiläbimõõt on 11 mm ja ristiläbimõõt on 5 mm.

Kolmekihilise kattega kapslikujulised roosad tabletid kirjaga „PAL 9”, mille pikiläbimõõt on 11 mm ja ristiläbimõõt on 5 mm.

Kolmekihilise kattega kapslikujulised kollased tabletid kirjaga „PAL 12”, mille pikiläbimõõt on 11 mm ja ristiläbimõõt on 5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

INVEGA on näidustatud skisofreenia raviks täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 15 aastat ning vanemad.

INVEGA on näidustatud skisoafektiivse häire raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Skisofreenia (täiskasvanud)

INVEGA soovitatav annus skisofreenia raviks täiskasvanutel on 6 mg üks kord ööpäevas, manustatuna hommikul. Esialgse annuse tiitrimine ei ole vajalik. Efektiivne ravitoime võib ilmned a väiksemate või suuremate annuste kasutamisel soovitud vahemikus 3 mg kuni 12 mg üks kord ööpäevas. Annust tohib vajadusel kohandada ainult pärast kliinilise seisundi hindamist. Kui annuse suurendamine on näidustatud, on soovitatav seda teha 3 mg kaupa päevas ja üldjuhul pikemate kui 5-päevaste intervallide järel.

Skisoafektiivne häire (täiskasvanud)

INVEGA soovitatav annus skisoafektiivse häire raviks täiskasvanutel on 6 mg üks kord ööpäevas, manustatuna hommikul. Esialgse annuse tiitrimine ei ole vajalik. Efektiivne ravitoime võib mõnel patsiendil ilmnedu suuremate annuste kasutamisel soovitatud vahemikus 6 mg kuni 12 mg üks kord ööpäevas. Annust tohib vajadusel kohandada ainult pärast kliinilise seisundi hindamist. Kui annuse suurendamine on näidustatud, on soovitatav seda teha 3 mg kaupa päevas ja üldjuhul pikemate kui 4-päevaste intervallide järel.

Üleminek teiste antipsühhootiliste ravimite kasutamisele

Puuduvad süstemaatiliselt kogutud andmed ülemineku kohta INVEGA-ravilt teiste antipsühhootiliste ravimite kasutamisele. Antipsühhootiliste ravimite erinevate farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste tõttu on vajalik arstlik jälgimine juhul, kui meditsiiniliselt on näidustatud üleminek mõne teise antipsühhootilise ravimi kasutamisele.

Eakad

Normaalse neerufunktsiooniga (≥ 80 ml/min) eakatele patsientidele soovitatavad annused on samad nagu normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele. Ent kuna eakatel patsientidel võib olla halvenenud neerufunktsioon, võib vajalikuks osutuda annuse kohandamine vastavalt neerufunktsiooni langusele (vt *Neerukahjustusega patsiendid* allpool). INVEGA't tuleb ettevaatusega kasutada eakatel dementsusega patsientidel, kellel esineb insuldi riskitegureid (vt lõik 4.4). INVEGA ohutust ja efektiivsust skisoafektiivse häirega patsientidel vanuses > 65 eluaastat ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustuse korral ei ole vaja annust korrigeerida. Kuna INVEGA kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel, peab nende patsientide ravimisel olema ettevaatlik.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (kreatiini kliirens $\geq 50... < 80$ ml/min) patsientidele soovitatav algannus on 3 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt kliinilisest ravivastusest ja individuaalsest taluvusest võib annust suurendada kuni 6 mg-ni üks kord ööpäevas.

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens $\geq 10... < 50$ ml/min) patsientidele soovitatav INVEGA annus on 3 mg igal teisel päeval, mida võib suurendada kuni annuseni 3 mg ööpäevas pärast kliinilise seisundi hindamist. Kuna INVEGA kasutamist ei ole uuritud patsientidel kreatiini kliirensiga alla 10 ml/min, ei ole INVEGA kasutamine sellistel patsientidel soovitatav.

Lapsed

Skisofreenia: 15-aastastel ning vanematel noorukitel on INVEGA soovitatav algannus skisofreenia raviks 3 mg üks kord ööpäevas, manustatuna hommikul.

Noorukid kehakaaluga < 51 kg: INVEGA maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 6 mg.

Noorukid kehakaaluga ≥ 51 kg: INVEGA maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 12 mg.

Annuse kohandamine, kui see on näidustatud, on lubatud ainult pärast kliinilise seisundi uuesti hindamist, tuginedes patsiendi individuaalsetele vajadustele. Kui annuse suurendamine on näidustatud, on soovitatav seda teha 3 mg kaupa päevas ja üldjuhul 5-päevaste või pikemate intervallide järel. INVEGA ohutus ja efektiivsus skisofreenia ravis noorukitel vanuses 12 kuni 14 eluaastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Puudub INVEGA asjakohane kasutus lastel vanuses alla 12 eluaasta.

Skisoafektiivsed häired: INVEGA ohutus ja efektiivsus skisoafektiivsete häirete ravis noorukitel vanuses 12 kuni 17 eluaastat ei ole tõestatud. Puudub INVEGA asjakohane kasutus lastel vanuses alla 12 eluaasta.

Muud patsientide erigrupid

Puudub INVEGA annuse kohandamise vajadus soo, rassi või suitsetamisharjumuste alusel.

Manustamisviis

INVEGA't manustatakse suukaudselt. Ravim tuleb neelata tervelt koos vedelikuga ning seda ei tohi närida, poolitada ega purustada. Toimeaine sisaldub mitteimenduvast kestad, mis vabastab toimeainet kontrollitud kiirusega. Tableti kest koos mitteimenduvate sisukomponentidega eemaldatakse organismist; patsientidel ei ole põhjust muret tunda, kui nad märkavad väljaheites midagi tabletkujulist.

INVEGA manustamine peab toimuma kooskõlas söömisega (vt lõik 5.2). Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid INVEGA't alati tühja kõhuga või alati hommikueine ajal ning ei võtaks ravimit vaheldumisi kord tühja ja kord täis kõhuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, risperidooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Skisoafektiivse häirega patsiendid, keda ravitakse paliperidooniga, vajavad hoolikat jälgimist, juhaks kui maniakaalsed sümptomid asenduvad depressiivsetega.

QT-intervall

Ettevaatlik peab olema INVEGA määramisel patsientidele, kellel on teadaolev südameveresoonkonna haigus või perekonnaanamneesis QT-intervalli pikenemine, ning samuti juhul, kui samaaegselt kasutatakse teisi QT-intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Paliperidooni kasutamisel on kirjeldatud maliigse neuroleptilise sündroomi teket, mida iseloomustab hüpertermia, lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, teadvushäired ja suurenenud kreatiinfosfokinaasi aktiivsus. Esineda võivad ka müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad maliigsele neuroleptilisele sündroomile viitavad sümptomid, tuleb kõikide antipsühhootiliste ravimite (sh INVEGA) manustamine lõpetada.

Tardiivne düskineesia/ekstrapüramidaalsümptomid

Dopaminoblokeerivate omadustega ravimitega on seostatud tardiivse düskineesia teket, mida iseloomustavad rütmilised tahtetud liigutused valdavalt keeles ja/või näos. Düskineesianähtude ilmnemisel tuleb kaaluda kõigi antipsühhootiliste ravimite (sh INVEGA) manustamise lõpetamist.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt nii psühhostimulante (nt metüülfenidaat) kui ka paliperidooni, sest ühe või mõlema ravimi annuste kohandamisel võivad tekkida ekstrapüramidaalsümptomid. Soovitatav on järk-järgult lõpetada ravi stimulandiga (vt lõik 4.5).

Leukopeenia, neutropeeniat ja agranulotsütoos

Antipsühhootikumide, sh INVEGA kasutamisel on teatatud leukopeeniast, neutropeeniast ja agranulotsütoosist. Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on agranulotsütoosist teatatud väga harva (< 1/10 000 patsiendist). Patsiente, kellel on anamneesis esinenud kliiniliselt olulist valgete vereliblede (WBC) vähesust või ravimite poolt põhjustatud leukopeeniat/neutropeeniat, tuleb mõne esimese ravikuu jooksul jälgida ning kaaluda INVEGA ravi lõpetamist, kui ilmnevad kliiniliselt olulise WBC languse esimesed nähud, millele puuduvad muud põhjuslikud tegurid. Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku ja muude infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning selliste sümptomite ilmnemisel koheselt ravida. Raskekujulise neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutne arv < 1 x 10⁹/l) patsientidel tuleb INVEGA ravi lõpetada ning nende WBC väärtusi tuleb kuni normaliseerumiseni jälgida.

Hüperglükeemia ja melliitdiabeet

Paliperidoonravi ajal on teatatud hüperglükeemiast, melliitdiabeedi tekkest ja olemasoleva diabeedi ägenemisest. Neil juhtudel oli teatatud eelnevast kehakaalu suurenemisest, mis võis olla soodustavaks teguriks. Väga harva on sellega seoses teatatud ketoatsidoosist ning harvadel juhtudel koomast. Soovitav on sobiv kliiniline jälgimine vastavalt kehtivatele antipsühhootikumide kasutamise juhiste. Mistahes atüüpilise antipsühhootikumi, sh INVEGA'ga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite suhtes (nt polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning melliitdiabeediga patsiente tuleb regulaarselt kontrollida glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

Kehakaalu suurenemine

INVEGA kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu suurenemisest. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida.

Hüperprolaktineemia

Uuringud koekultuuridel on näidanud, et prolaktiin võib stimuleerida inimese rinnanäärme kasvaja rakkude kasvu. Kuigi siiani ei ole kliinilistes ja epidemioloogilistes uuringutes leitud selget seost antipsühhootikumide manustamisega, on vastava meditsiinilise anamneesiga patsientide puhul siiski soovitatav ettevaatus. Võimalike prolaktiinsõltuvate tuumoritega patsientidel tuleb paliperidooni kasutada ettevaatusega.

Ortostaatiline hüpotensioon

α -adrenoblokeeriva toime tõttu võib paliperidoon mõnedel patsientidel põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni. Kombineeritud andmete põhjal INVEGA (3, 6, 9 ja 12 mg) kolmest platseebokontrolliga 6-nädalasest fikseeritud annuste uuringust oli ortostaatilise hüpotensiooni esinemissagedus 2,5% INVEGA-ravi saanud patsientide ja 0,8% platseebot saanud isikute seas. INVEGA't peab kasutama ettevaatlikult patsientidel, kellel on teadaolevaid südameveresoonkonna haigusi (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt või -isheemia, juhtehäired), ajuveresoonte haigus või hüpotensiooni teket soodustavaid haigusseisundeid (nt dehüdratsioon ja hüpovoleemia).

Krambid

INVEGA't tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on esinenud krampe või esineb muid haigusseisundeid, mis võivad alandada krambiläve.

Seedetrakti obstruktsiooni võimalus

Kuna INVEGA tablett ei deformeeru ning selle kuju seedetraktis oluliselt ei muutu, ei manustata INVEGA't tavaliselt patsientidele, kellel on tõsine seedetrakti ahenemine (patoloogiline või iatrogenne) või düsfaagia või oluliselt raskendatud tablettide neelamine. Mittedeformeeruvate, toimeainet kontrollitult vabastavate ravimvormide manustamisel teadaolevate striktuuridega patsientidele on harva kirjeldatud obstruktsiooninähtusid. Toimeainet kontrollitult vabastava ravimvormi tõttu tohib INVEGA't kasutada ainult patsientidel, kes on võimelised tabletti tervelt neelama.

Haigusseisundid, mis lühendavad seedetrakti läbimise aega

Seedetrakti läbimise aega lühendavad seisundid (nt pikaajalist raskekujulist kõhulahtisust põhjustavad haigused) võivad viia paliperidooni vähenenud imendumiseni.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel suureneb paliperidooni plasmakontsentratsioon, mistõttu mõned patsiendid vajavad annuse kohandamist (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel on kreatiniini kliirens alla 10 ml/min. Patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 10 ml/min ei tohi paliperidooni kasutada.

Maksakahjustus

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C). Nendel patsientidel tuleb paliperidooni kasutada ettevaatusega.

Eakad dementsusega patsiendid

INVEGA't ei ole uuritud eakatel dementsusega patsientidel. Risperidooniga saadud kogemused kehtivad ka paliperidooni puhul.

Üldine suremus

17 kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal oli võrreldes platseeboga suremuse risk suurenenud eakatel dementsusega patsientidel, kes said raviks teisi atüüpilisi antipsühhootikume, sealhulgas risperidooni, aripiprasooli, olansapiini ja kvetiapiini. Risperidooni saanute hulgas oli suremus 4%, samal ajal kui platseebo saajate hulgas oli see 3,1%.

Tserebrovaskulaarsed kõrvaltoimed

Atüüpilisi antipsühhootikume (risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini) saavate dementsete patsientidega läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on täheldatud tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete riski ligikaudu 3-kordset suurenemist. Riski suurenemise mehhanism ei ole teada. INVEGA't tuleb ettevaatusega kasutada eakate dementsusega patsientide puhul, kellel esineb insuldi tekke oht.

Parkinsoni tõbi ja Lewy kehadega dementsus

INVEGA määramisel Parkinsoni tõve või Lewy kehadega dementsuse korral peavad arstid kaaluma raviga seotud riske ja sellest saadavat kasu, kuna mõlema haigusega patsientidel võib olla suurem risk maliigse neuroleptilise sündroomi või suurenenud tundlikkuse tekkeks antipsühhootikumide suhtes. Suurenenud tundlikkuse ilminguteks võivad olla segasus, pidurdatus, posturaalsed tasakaaluhäired koos sagedaste kukkumistega, lisaks ekstrapüramidaalsetele sümptomitele.

Priapism

On teatatud, et α -adrenoblokeeriva toimega antipsühhootilised ravimid (sh risperidoon) tekitavad priapismi. Turustamisjärgse järelevalve käigus on priapismist teatatud ka paliperidooni kasutamisel, mis on risperidooni aktiivne metaboliit. Patsiente tuleb teavitada, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, juhul kui priapism ei ole taandunud 3...4 tunni jooksul.

Kehatemperatuuri regulatsioon

Antipsühhootiliste ravimitega on seostatud kehatemperatuuri regulatsiooni häireid. Ettevaatlik peab olema INVEGA määramisel patsientidele, kellel esineb kehatemperatuuri tõusu põhjustada võivaid seisundeid, nagu pingutust nõudev treening, kokkupuude kõrge temperatuuriga, antikolinergilise toimega ravimite samaaegne kasutamine või dehüdratsioon.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootiliste ravimite korral on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitud patsientidel esineb sageli VTE omandatud riskifaktoreid, tuleb enne ravi ja ravi ajal INVEGA'ga kindlaks teha kõik võimalikud VTE riskifaktorid ning rakendada profülaktilisi meetmeid.

Antiemeetiline toime

Paliperidooni mittekliinilistes uuringutes täheldati ravimi antiemeetilist toimet. Avaldudes inimestel, võib antud toime varjata teatud ravimite üleannustamisnähtusid või teatud haigusseisundite (nt soolesulgus, Reye sündroom ja ajutuumor) sümptomeid.

Lapsed

Selles vanuserühmas tuleb hoolikalt jälgida INVEGA sedatiivset toimet. INVEGA manustamise kellaaja muutmine võib vähendada sedatsiooni mõju patsiendile.

Et prolungeeritud hüperprolaktineemia võib mõjutada noorukite kasvamist ja sugulist küpsemist, tuleb kaaluda endokrinoloogilise staatuse regulaarset hindamist, mille käigus mõõdetakse pikkust ja kehakaalu, hinnatakse sugulist küpsemist, jälgitakse menstruaalfunktsiooni ning kontrollitakse patsienti teiste võimalike prolaktiini toimete esinemise suhtes.

Samuti peab INVEGA-ravi jooksul regulaarselt kontrollima, kas patsiendil esineb ekstrapüramidaalsümptomeid ja teisi liigutushäireid.

Spetsiifilised annustamissoovitused laste vanuserühmas: vt lõik 4.2.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Patsientidel, kes saavad raviks alfa 1a-adrenergilise toime vastaseid ravimeid, nt INVEGA't, on katarakti operatsiooni ajal täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (IFIS, *Intraoperative floppy iris syndrome*) (vt lõik 4.8).

IFIS võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast seda. Enne operatsiooni tuleb silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa 1a-adrenergilise toime vastaste ravimite kasutamisest. Võimalikku kasu alfa 1-blokaatorravi katkestamisest enne katarakti operatsiooni ei ole uuritud ning seda tuleb kaaluda riskidega, mis tulenevad antipsühhootikumravi katkestamisest.

Abiained

Laktoosisisaldus (kehtib üksnes 3 mg tablettide kohta)

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatlik peab olema INVEGA määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist, nt Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned muud antipsühhootikumid ning mõned malaariaravimid (nt meflokiin).

INVEGA võimalik toime teistele ravimitele

Paliperidoonil ei arvata olevat kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P-450 isoensüümide kaudu. *In vitro* uuringud näitavad, et paliperidoon ei indutseeri CYP1A2 aktiivsust.

Arvestades paliperidooni põhiliselt kesknärvisüsteemile avaldatavat toimet (vt lõik 4.8), peab INVEGA't kasutama ettevaatusega koos teiste tsentraalse toimega ravimite, nagu näiteks rahustite, enamuse antipsühhootikumide, hüpnootikumide, opiaatide jne või alkoholiga.

Paliperidoon võib pärssida levodopa ja teiste dopamiini agonistide toimet. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, eriti lõppstaadiumis Parkinsoni tõve korral, tuleb määrata kummagi ravimi väikseim toimiv annus.

Võimaliku ortostaatilist hüpotensiooni põhjustava toime tõttu (vt lõik 4.4) võib INVEGA manustamisel koos teiste sama toimega ravimite, näiteks teiste antipsühhootikumide ja tritsüklikumidega ilmnedad aditiivne toime.

Ettevaatus on soovitatav kombineerimisel teiste teadaolevalt krambihoogude läve langetavate ravimitega (nt fenotiasiinid või butüürofenoonid, klosapiin, tritsükliilised antidepressandid või SSRI-d, tramadool, meflokiin jne).

INVEGA ja liitiumi koostoimeid ei ole uuritud, ent farmakokineetilise koostoime tekkimine on ebatõenäoline.

INVEGA 12 mg tablettide üks kord ööpäevas manustamine koos divalproeks-naatriumi toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega (500 mg kuni 2000 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud

valproaadi püsikontsentratsiooni farmakokineetikat. INVEGA manustamine koos divalproeks-naatriumi toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega suurendas paliperidooni kontsentratsiooni organismis (vt allpool).

Teiste ravimite võimalik INVEGA't mõjutav toime

In vitro uuringud näitavad, et CYP2D6 ja CYP3A4 võivad vähesel määral osaleda paliperidooni metabolismis, samas puuduvad *in vitro* või *in vivo* saadud andmed selle kohta, et nendel isoensüümidel oleks metabolismis märkimisväärne roll. INVEGA samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP2D6 inhibiitori paroksetiiniga ei ilmnenud kliiniliselt olulist toimet paliperidooni farmakokineetikale. *In vitro* uuringud näitavad, et paliperidoon on P-glükoproteiini (P-gp) substraat.

INVEGA manustamine üks kord päevas koos 200 mg karbamasepiiniga kaks korda päevas põhjustas paliperidooni tasakaaluoleku C_{max} ja AUC taseme ligikaudu 37% languse. Olulisel määral põhjustab seda langust paliperidooni neerukliirensi 35% tõus, mis tõenäoliselt tuleneb neeru P-gp induktioonist karbamasepiini toimel. Uriiniga erituva metaboliseerumata toimeaine koguse väike langus viitab sellele, et koosmanustamine karbamasepiiniga avaldas vähest toimet paliperidooni CYP metabolismile või biosaadavusele. Paliperidooni plasmakontsentratsioon võib langeda rohkem karbamasepiini suuremate annuste korral. Karbamasepiiniga ravi alustades peab INVEGA annust hindama ja vajadusel suurendama. Karbamasepiinravi katkestamisel on vajalik INVEGA annuse hindamine ja vajadusel tuleb annust vähendada. Täielik induktioon saavutatakse 2...3 nädalaga ja toime kaob sama ajaga, kui indutseerija manustamine lõpetatakse. Teistel indutseeriva toimega ravimitel või ravimtaimedel, näiteks rifampitsiinil ja naistepunal (*Hypericum perforatum*), võib olla sarnane toime paliperidoonile.

Seedetegevuse aega mõjutavad ravimid, näiteks metoklopramiid, võivad mõjutada paliperidooni imendumist.

INVEGA ühekordse 12 mg annuse koosmanustamine divalproeks-naatriumi toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega (kaks 500 mg tabletti üks kord ööpäevas) andis tulemuseks paliperidooni C_{max} -i ning AUC ligikaudu 50% tõusu. Kui INVEGA't manustatakse pärast kliinilist hindamist koos valproaadiga, tuleb kaaluda INVEGA annuse vähendamist.

INVEGA ja risperidooni samaaegne kasutamine

INVEGA ja suukaudse risperidooni samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kuna paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit ning nende kahe koosmanustamine võib põhjustada paliperidooni ekspositsiooni aditiivset suurenemist.

INVEGA ja psühhostimulantide samaaegne kasutamine

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) kasutamine kombinatsioonis paliperidooniga võib põhjustada ekstrapüramidaalsümptomite teket ühe või mõlema ravi muutmise ajal (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Paliperidooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsetes ei olnud paliperidoon teratogeenne, kuid täheldati muud tüüpi reproduktioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh paliperidoon) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida. INVEGA't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui raseduse ajal on vaja ravi lõpetada, ei tohi seda teha järsku.

Imetamine

Terapeutiliste annuste manustamisel rinnaga toitvatele naistele eritub paliperidoon rinnapiima kogustes, mis tõenäoliselt avaldavad mõju rinnapiimatoidul lapsele. INVEGA't ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole vastavaid toimeid täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paliperidoon võib tänu oma võimalikule närvisüsteemi ja nägemist mõjutavale toimele mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8). Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega, enne kui on teada nende individuaalne tundlikkus INVEGA suhtes.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu, unetus, sedatsioon/somnolentsus, parkinsonism, akatiisia, tahhükardia, treemor, düstoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, ärevus, pearinglus, kehakaalu suurenemine, iiveldus, agiteeritus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, depressioon, düspepsia, kõhulahtisus, suukuivus, hambavalu, lihas-skeleti valu, hüpertensioon, asteenia, seljavalu, QT intervalli pikenemine elektrokardiogrammil ja kõha.

Annusega seotud kõrvaltoimeteks olid peavalu, sedatsioon/somnolentsus, parkinsonism, akatiisia, tahhükardia, düstoonia, pearinglus, treemor, ülemiste hingamisteede infektsioon, düspepsia ja lihas-skeleti valu.

Skisoafektiivse häire uuringutes kogesid rohkem kõrvaltoimeid INVEGA annusegrupis need uuritavad, kes said samaaegselt ravi antidepressantide või meeleolustabilisaatoritega, võrreldes nende uuritavatega, kes said INVEGA monoterapiat.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on loetletud kõik kõrvaltoimed, mida kirjeldati täiskasvanutel kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgse kogemuse jooksul paliperidooniga vastavalt INVEGA kliinilistes uuringutes kasutatud esinemissageduste kategooriatele. Kasutatakse järgmisi mõisteid ja esinemissagedusi: *väga sage* ($\geq 1/10$), *sage* ($\geq 1/100 \dots < 1/10$), *aeg-ajalt* ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$), *harv* ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$), *väga harv* ($< 1/10\,000$) ja *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime				
	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit, kuseteede infektsioon, gripp	pneumoonia, hingamisteede infektsioon, tsüstiit, kõrvainfektsioon, tonsilliit	silma infektsioon, onühhomükoos, tselluliit, akarodermatiit	

Vere ja lümfisüsteemi häired			valgete vereliblede arvu vähenemine, trombotsütopeenia, aneemia, hematokriti langus	agranulotsütoos ^c , neutropeenia, eosinofiilide hulga suurenemine	
Immuunsüsteemi häired				anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüperprolaktineemia ^a	antidiureetilise hormooni liignõristus ^c , glükoos uriinis	
Ainevahetus- ja toitumishäired		kehakaalu suurenemine, suurenenud söögiisu, kehakaalu vähenemine, vähenenud söögiisu	melliitdiabeet ^d , hüperglükeemia, vööübermõõdu suurenemine, anoreksia, triglütseriidide taseme tõus veres	vee-intoksikatsioon, diabeetiline ketoatsidoos ^e , hüperglükeemia, polüdipsia, kolesterooli taseme tõus veres	hüperinsulineemia
Psühhiaatrilised häired	unetus ^e	mania, agitatsioon, depressioon, ärevus	unehäired, segasusseisund, vähenenud libiido, anorgasmia, närvilisus, hirmuunenäod	katatoonia, somnambuulia, emotsionaalne tuimus ^c	
Närvisüsteemi häired	parkinsonism ^b , akatiisia ^b , sedatsioon/somnolentsus, peavalu	düstoonia ^b , peeringlus, düskineesia ^b , tremor ^b	tardiivne düskineesia, krambid ^e , süngoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, posturaalne peeringlus, tähelepanuhäire, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia	maliigne neuroleptiline sündroom, ajuisheemia, vastuse puudumine ärritusele ^c , teadvuskaotus, teadvustaseme langus ^e , diabeetiline kooma ^c , tasakaaluhäire, koordinatsiooni häire, pea liigutused ^c	
Silma kahjustused		hägune nägemine	fotofoobia, konjunktiviit, kuivsilmsus	glaukoom, silmaliiguste häire ^e , silmade pööritamine ^c , suurenenud pisaravool, silma hüperemia	
Kõrva ja labürindi kahjustused			peapööritus, tinnitus, kõrvavalu		

Südame häired		atrio-ventrikulaarne blokaad, juhtivushäire, QT intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, bradükardia, tahhükardia	siinusrütmia, kõrvalekalded elektrokardiogrammil, palpitatsioonid	kodade virvendus, posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroom ^c	
Vaskulaarsed häired		ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon	hüpotensioon	kopsuemboolia, veenitromboos, isheemia, õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		farüngo-larüingeaalne valu, köha, ninakinnisus	düspnoe, vilisev hingamine, ninaverejooks	uneapnoe sündroom, hüperventilatsioon, aspiratsioonipneumoonia, hingamisteede kongestsioon, düsfoonia	kopsu-kongestsioon
Seedetrakti häired		kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia, suukuivus, hambavalu	keele turse, gastroenteriit, düsfaagia, flatulents	pankreatiit ^c , peensoole obstruktsioon, iileus, rooja-pidamatus, fekaloom ^c , heiliit	
Maksa ja sapiteede häired		transaminaaside aktiivsuse tõus	gammaglutamüül-transferaasi aktiivsuse tõus, maksaensüümide aktiivsuse tõus	ikterus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		kihelus, lööve	urtikaaria, ekseem, alopeetsia, akne	angioödeem, ravimlööve ^c , hüperkeratoos, kuiv nahk, erüteem, naha värvuse muutus, seborroiline dermatiit, kõõm	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihaskoevalu, seljavalu, liigesevalu	kreatiinfosfokinaasi taseme tõus veres, lihasspasmid, liigesejäikus, liigeseturse, lihasnõrkus, kaelavalu	rabdomüolüüs ^c , ebanormaalne kehahoiak	
Neerude ja kuseteede häired			uriinipidamatus, pollakisuuria, uriinipeetus, düsuuria		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				ravimi ärajätusündroom vastasündinutel (vt lõik 4.6) ^c	

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		amenorröa	erektsoonihäired, ejakulatsioonihäire, menstruaatsiooni-häire ^e , galaktorröa, amenorröa, seksuaal-funktsiooni häire, valu rinnanäärmes, ebamugavustunne rinnanäärmes	priapism ^c , menstruaatsiooni hiline mine ^c , günekomastia, rinnanäärmete paisumine, rindade suurenemine ^c , eritis rindadest, eritis tupest	
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid		pürekxia, asteenia, väsimus	näo turse, turse ^e , külmavärinad, kehatemperatuuri tõus, ebanormaalne kõnnak, janu, valu rinnus, ebamugavus-tunne rinnus, halb enesetunne	hüpotermia ^c , keha-temperatuuri langus ^c , ravimi ärajätu sündroom ^c , induratsioon ^c	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			kukkumine		

^a Vt allpool „Hüperprolaktineemia“.

^b Vt allpool „Ekstrapüramidaalsümptomid“.

^c Ei täheldatud INVEGA kliinilistes uuringutes, kuid on esinenud paliperidooni turuletuleku järgselt.

^d Olulise tähtsusega platseebokontrolliga uuringutes teatati mellitidibeedist 0,05% INVEGA ravi saanud uuritavatest võrreldes 0% määraga platseeborühmas. Üldine esinemissagedus kõigis kliinilistes uuringutes INVEGA ravi saanud uuritavatel oli 0,14%.

^e **Unetuse mõiste alla kuuluvad:** algne unetus, keskerioodi unetus; **krampide mõiste alla kuuluvad:** *grand mal* krambid; **turse mõiste alla kuuluvad:** generaliseerunud turse, perifeerne turse, vedelikupeetus; **menstruaatsioonihäire mõiste alla kuuluvad:** ebaregulaarne menstruaatsioon, oligomenorröa.

Risperidooni ravimvormidega täheldatud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit, mistõttu nende koostisainete (sh nii suukaudsed kui süsteravimvormid) kõrvaltoimed on asjakohased mõlema puhul. Lisaks ülalkirjeldatud kõrvaltoimetele on risperidooni preparaatide kasutamisel täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mida võib oodata ka INVEGA kasutamisel:

Psühhiaatrilised häired: unega seotud söömishäire

Närvisüsteemi häired: tserebrovaskulaarne sündmus

Silma kahjustused: lõdva iirise sündroom (operatsiooniaegne)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: räginad

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ekstrapüramidaalsümptomid (EPS)

Skisofreenia kliinilistes uuringutes ei täheldatud erinevust platseebo ning INVEGA 3 ja 6 mg annuste vahel. EPS seotust annusega täheldati INVEGA kahe suurema annuse (9 ja 12 mg) puhul.

Skisoafektiivse häire uuringutes täheldati EPS-i rohkem kõikides annusegruppides kui platseebogrupid, ilma selge sõltuvuseta annuse suuruselt.

EPS hõlmas järgmiste mõistete kombineeritud analüüsi: parkinsonism (sh suurenenud süljeeritus, lihas-skeleti jäikus, parkinsonism, süljevool, hammasratta tüüpi rigiidsus, bradükineesia, hüpokineesia, maskitaoline nägu, lihaspinge, akineesia, kuklakangestus, lihaste jäikus, parkinsoni kõnnak ja ebanormaalne glabellaarrefleks, parkinsoni rahuoleku treemor), akatiisia (sh akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), düskineesia (düskineesia, lihastõmbused, koreoatetoos,

atetoos ja müokloonus), düstoonia (sh düstoonia, hüpertoonia, kõõrkael, tahtmatud lihaste kokkutõmbed, lihaste kontraktuur, blefarospasm, okulogüratsioon, keele paralüüs, näospasm, larüngospasm, müotoonia, opistotoonus, orofarüingeaalne spasm, pleurototoonus, keele spasm ja trism) ja treemor. Tuleb arvestada, et märgitud on laiem sümptomite spekter, mis ei pruugi olla ekstrapüramidaalset päritolu.

Kehakaalu suurenemine

Skisofreenia kliinilistes uuringutes võrreldi uuritavate gruppe, kes vastasid kehakaalu suurenemise kriteeriumile $\geq 7\%$ kehakaalust, mis näitas kehakaalu suurenemise sarnast esinemissagedust INVEGA 3 mg ja 6 mg ning platseebo puhul ja suuremat esinemissagedust INVEGA 9 mg ja 12 mg puhul võrreldes platseeboga.

Skisoafektiivse häire kliinilistes uuringutes suurenes kehakaal $\geq 7\%$ INVEGA'ga ravitud uuritavatel rohkem (5%) kui platseeboravi saanud uuringus osalejatel (1%). Uuringus, kus uuriti kaht annusegruppi (vt lõik 5.1), esines $\geq 7\%$ kehakaalu tõusu väiksema annusega grupis (3...6 mg) 3%, suurema annusega grupis (9...12 mg) 7% ning platseebogrupis 1%.

Hüperprolaktineemia

Skisofreenia kliinilistes uuringutes täheldati INVEGA puhul seerumi prolaktiinisalduse suurenemist 67% uuritavatest. Kõrvaltoimeid, mis võivad viidata prolaktiini taseme suurenemisele (nt amenorröa, galaktorröa, menstruaaltsükli häired, günekomastia) kirjeldati üldiselt 2% uuritavatest. Seerumi prolaktiinisalduse maksimaalset keskmist suurenemist täheldati üldjuhul 15. ravipäeval, kuid uuringu lõppedes püsis see kõrgem algväärtustest.

Ravimiklassile omased toimed

Teiste antipsühhootikumide puhul võib ilmned QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarne arütmia (ventrikulaarne fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia), seletamatu äkksurm, südameseiskus, *Torsade de pointes*. Antipsühhootiliste ravimite korral on teatatud venoosse trombemboolia, sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveenitromboosi juhtudest – esinemissagedus teadmata.

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit. Risperidooni ohutusprofiil võib olla asjakohane.

Eakad

Eakatel skisofreeniaga uuritavatel läbi viidud uuringus oli ravimi ohutusprofiil sarnane mitteeakate uuritavatega. INVEGA't ei ole uuritud eakatel dementsusega patsientidel. Mõningate teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega läbi viidud kliinilistes uuringutes on teatatud ajuveresoonekonna tüsistuste ja surma riski suurenemisest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ohutusprofili kokkuvõte

Ühes lühiajalises ja kahes pikema-ajalises paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega läbi viidud uuringus skisofreeniaga noorukitel vanuses 12 eluaastat või vanemad oli üldine ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel esinevaga. INVEGA-ravi saanud skisofreeniaga noorukite populatsiooni (12-aastased või vanemad, N = 545) koondandmetel olid kõrvaltoimete esinemissagedused ja tüübid sarnased täiskasvanutele, välja arvatud järgmised kõrvaltoimed, millest teatati INVEGA-ravi saavatel noorukitel sagedamini kui INVEGA-ravi saavatel täiskasvanutel (ning sagedamini kui platseeborühmas): sedatsioon/somnolentsus, parkinsonism, kehakaalu suurenemine, ülemiste hingamisteede infektsioon, akatiisia ja treemor, millest teatati noorukitel väga sageli ($\geq 1/10$); kõhuvalust, galaktorröast, günekomastiast, aknest, düsartriast, gastroenteriidist, ninaverejooksust, kõrvainfektsioonist, veres triglütseriidide taseme tõusust ja peapööritusest teatati noorukitel sageli ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Ekstrapüramidaalsümptomid (EPS)

Lühiajalises platseebokontrolliga fikseeritud annuse uuringus noorukitel oli EPS esinemissagedus platseebost suurem kõigi INVEGA annuste juures, kusjuures EPS esinemissagedus oli suuremate annuste puhul suurem. Kõigi noorukitel läbi viidud uuringute lõikes oli EPS noorukite seas sagedasem kui täiskasvanutel INVEGA kõigi annuste puhul.

Kehakaalu suurenemine

Lühiajalises platseebokontrolliga fikseeritud annuse uuringus noorukitel oli patsiente, kelle kehakaal suurenes $\geq 7\%$, INVEGA-ravi saanud uuritavate seas protsentuaalselt rohkem (6...19%) võrreldes platseeborühmaga (2%). Selget seost annusega ei esinenud. Pikaajalises 2-aastases uuringus teatati mõõdukast kehakaalu suurenemisest (4,9 kg) uuritavatel, kes olid saanud INVEGA't nii topeltpimedas kui ka avatud uuringus.

Noorukitel tuleb kehakaalu hinnata võrreldes eeldatava kehakaaluga, mis on seotud normaalse kasvamisega.

Prolaktiin

Kuni 2-aastases avatud INVEGA-ravi uuringus skisofreeniaga noorukitel esines prolaktiini taseme tõusu seerumis 48%-l nais- ja 60%-l meessoost patsientidest. Kõrvaltoimetest, mis võivad viidata prolaktiinitaseme tõusule (nt amenorröa, galaktorröa, menstruaaltsükli häired, günekomastia), teatati 9,3%-l kõigist uuritavatest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üldiselt on kirjeldatud nähud ja sümptomid seotud paliperidooni farmakoloogilise toime tugevnemisega. Need on uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon, QT-intervalli pikenedamine ja ekstrapüramidaalsümptomid. Seoses üleannustamisega on teatatud *Torsade de pointes*'ist ja ventrikulaarsest fibrillatsioonist. Ägeda üleannustamise korral tuleb kaaluda võimalust, et manustatud on mitut ravimit.

Ravivajaduse ja paranemise hindamisel peab arvesse võtma, et tegemist on toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormiga. Paliperidoonil ei ole spetsiifilist antidooti. Rakendada tuleb üldtoetavaid meetmeid. Kindlustada vabad hingamisteed, adekvaatne oksügenisatsioon ja ventilatsioon. Kohe tuleb alustada kardiovaskulaarse monitooringuga, mis peab sisaldama pidevat elektrokardiograafilist jälgimist, et avastada võimalikku arütmiaid. Hüpotensiooni ja tsirkulatoorse kollapsi peab ravima vastavate vahenditega, nt vedeliku ja/või sümpatomimeetikumide veeni manustamine. Kaaluda tuleb aktiivsõe manustamist koos lahtistitega. Tugevate ekstrapüramidaalhäirete korral tuleb manustada antikolinergilisi ravimeid. Hoolekas meditsiiniline jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi seisundi taastumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholoptikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX13

INVEGA sisaldab (+)- ja (-)-paliperidooni ratseemilist segu.

Toimemehhanism

Paliperidoon on selektiivne monoamiinergiline antagonist, mille farmakoloogilised omadused erinevad klassikaliste neuroleptikumide omast. Paliperidoonil on suur afiinsus serotoniini 5-HT₂- ja D₂-dopamiinireseptorite suhtes. Paliperidoon blokeerib ka α 1-adrenoretseptorid ning vähemal määral histamiini H₁-retseptoreid ja α 2-adrenoretseptoreid. (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeeride farmakoloogiline toime on kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane.

Paliperidoon ei seonu kolinergiliste retseptoritega. Kuigi paliperidoon on tugev D2-dopamiinireseptorite antagonist, mis leevendab skisofreenia positiivseid sümptomeid, põhjustab ta vähemal määral motoorika pärssimist ja katalepsiat kui klassikalised neuroleptikumid. Domineerivad tsentraalsed serotoninoblokeerivad omadused võivad vähendada ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete tekke võimalust paliperidooni toimetel.

Kliiniline efektiivsus

Skisofreenia

INVEGA efektiivsus skisofreenia ravis leidis tõestust kolmes mitmekeskuselises platseebokontrolliga 6-nädalases topelpimeuuringus uuritavatel, kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele.

INVEGA annused, mis olid kolmes uuringus erinevad, jäid vahemikku 3...15 mg üks kord päevas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja defineeriti kui positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) üldskoori vähenemine, nagu on toodud alljärgnevas tabelis. PANSS on valideeritud mitmeelemendiline andmekogum, mis koosneb viiest faktorist ja võimaldab hinnata positiivseid sümptomeid, negatiivseid sümptomeid, häiritud mõtetegevust, kontrollimatut vaenulikkust/elevust ning ärevust/depressiooni. Kõik INVEGA uuritud annused eristusid platseebost 4. päeval ($p < 0,05$). Eelnevalt kindlaksmääratud teised tulemusnäitajad hõlmasid isikliku ja sotsiaalse toimetuleku (PSP) skaalat ning kliinilist üldhinnangut haiguse raskusele (CGI-S). Kõigis kolmes uuringus oli INVEGA PSP ja CGI-S-i põhjal parem platseebost. Tõhusust hinnati ka ravivastuse (määratletud kui PANSS-i üldskoori vähenemine $\geq 30\%$) arvutamise teel teisese tulemusnäitajana.

Skisofreenia uuringud: skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) üldskoor – muutus algväärtusest tulemusnäitajani (LOCF) uuringutes R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 ja R076477-SCH-305: ravikavatsuse alusel teostatud (<i>Intent-to-Treat</i>) analüüs					
	Platseebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Keskmine algväärtus (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Keskmine muutus (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Keskmine algväärtus (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Keskmine muutus (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)			0,006		< 0,001
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Keskmine algväärtus (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Keskmine muutus (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-väärtus (võrreldes platseeboga)		< 0,001		< 0,001	
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Märkus: skoori negatiivne muutus näitab paranemist. Kõigis kolmes uuringus kaasati aktiivne kontroll (olansapiin annuses 10 mg). LOCF = viimane edasikantud väärtus (*last observation carried forward*). Kasutati PANSS-i 1.-7. versiooni. Uuringus R076477-SCH-305 kasutati ka 15 mg annust, kuid tulemusi ei ole esitatud, kuna see on suurem maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest 12 mg.

Skisofreeniauringud: ravivastusega patsientide osakaal LOCF-i lõpp-punktis					
Uuringud R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 ja R076477-SCH-305: ravikavatsuse alusel teostatud analüüsid					
	Platseebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Ravivastusega, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Ravivastuseta, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Ravivastusega, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Ravivastuseta, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Ravivastusega, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Ravivastuseta, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P-väärtus (võrreldes platseeboga)	--	0,001		< 0,001	

Pikaajalises uuringus, mille eesmärk oli hinnata toime püsivust, oli INVEGA oluliselt efektiivsem platseebost sümptomite üle kontrolli säilitamisel ja skisofreenia ägenemise edasilükkamisel. Pärast INVEGA kasutamist ägeda episoodi raviks 6 nädala jooksul ja seisundi stabiliseerimiseks veel 8 nädala jooksul (annusevahemik 3...15 mg üks kord päevas) randomiseeriti patsiendid topeltpimeetodil jätkama ravi INVEGA või platseeboga kuni skisofreenianähtude taastekkeni. Uuring lõpetati ennetähtaegselt efektiivsuse kindlakstegemise järgselt, näidates oluliselt pikemat aega haiguse ägenemiseni INVEGA puhul võrreldes platseeboga ($p = 0,0053$).

Skisoafektiivne häire

INVEGA efektiivsus skisoafektiivse häire psühhootiliste või maniakaalsete sümptomite akuutses ravis tehti kindlaks kahes platseebokontrolliga kuuenädalases uuringus mitte-eakate täiskasvanud uuritavatega. Uuringusse kaasatud isikud 1) vastasid DSM-IV skisoafektiivse häire kriteeriumitele, nagu määrati kindlaks struktureeritud kliinilise intervjuuga DSM-IV häirete kindlakstegemiseks, 2) nende positiivse ja negatiivse sündroomi skaala (PANSS) üldskoor oli vähemalt 60 ning 3) neil olid märgatavad meeleolusümptomid, mida näitas Youngi maania hindamiskaala (YMRS) ja/või Hamiltoni 21-punktilise depressiooni hindamiskaala (HAM-D 21) skoor vähemalt 16. Populatsiooni kuulusid muu hulgas skisoafektiivse bipolaarse ja depressiivse tüübi esindajad. Ühes neist uuringutest hinnati efektiivsust 211 uuritaval, kes said INVEGA paindlikke annuseid (3...12 mg üks kord ööpäevas). Teises uuringus hinnati efektiivsust 203 uuritaval, kellele määrati üks kahest INVEGA annuse tasemest: 6 mg võimalusega vähendada annust 3 mg-ni ($n = 105$) või 12 mg võimalusega vähendada annust 9 mg-ni ($n = 98$) üks kord ööpäevas. Mõlemas uuringus oli osalejaid, kes said INVEGA't monoteerapiana, ja neid, kes said seda koos meeleolustabilisaatorite ja/või antidepressantidega. Ravim manustati hommikuti, söögikordadest olenemata. Efektiivsust hinnati PANSS-i abil.

INVEGA paindliku annusega uuringu grupp (annused vahemikus 3 kuni 12 mg ööpäevas, keskmine modaalannus 8,6 mg päevas) ja INVEGA 2-tasemelise annusega uuringu suurema annuse grupp (12 mg/päevas võimalusega vähendada 9 mg-ni päevas) saavutasid mõlemad PANSS-i järgi 6. nädalal platseebost paremaid tulemusi. 2-tasemelise annusega uuringu väiksema annuse grupp (6 mg päevas võimalusega vähendada annust 3 mg-ni) ei erinenud PANSS-i järgi mõõtes märkimisväärselt platseebost. Mõlemas uuringus sai 3 mg annuse vaid mõni patsient ning selle annuse efektiivsust ei olnud võimalik tuvastada. Paindliku annusega uuringu patsientidel ning teise uuringu suurema INVEGA annusega patsientidel mõõdeti maniakaalsete sümptomite statistiliselt suurem paranemine, mõõdetuna YMRS-i (sekundaarne efektiivsusskaala) järgi.

Kahe uuringu tulemuste kokkuvõttes (ühendatud uuringuandmed) parandas INVEGA lõpp-punktis skisoafektiivse häire psühhootilisi ja maniakaalseid sümptomeid platseeboga võrrelduna, kui seda manustati kas monoterapias või kombinatsioonis meeleolustabilisaatorite ja/või antidepressantidega. Kuid ravimi monoterapias tuvastatud toime, PANSS-i ja YMRS-i järgi, oli üldiselt suurem kui kombineerituna antidepressantide ja/või meeleolustabilisaatoritega. Lisaks ei olnud ühendatud patsiendipopulatsioonis INVEGA efektiivne patsientidel, kes said psühhootiliste sümptomite suhtes samaaegselt meeleolustabilisaatoreid ja antidepressante, aga see patsientide grupp oli väike (paliperidooni grupis 30 ja platseebogrupis 20 ravile vastanut). Veel oli uuringus SCA-3001 ITT populatsioonis toime psühhootilistele sümptomitele, mõõdetuna PANSS-i järgi, selgelt vähem väljendunud ja mitte statistiliselt oluline samaaegselt meeleolustabilisaatoreid ja/või antidepressante saavatel patsientidel. INVEGA efektiivsust depressiivsetele sümptomitele ei tõestatud nendes uuringutes, kuid tõestati pikaajalises uuringus paliperidooni pikatoimelise süstitava ravimvormiga (seda uuringut kirjeldatakse käesolevas lõigus allpool).

Populatsiooni alamgruppide uurimine ei näidanud erinevusi ravivastustes sõltuvalt soost, east või geograafilisest piirkonnast. Andmed polnud piisavad, et uurida toime erinevusi sõltuvalt rassist. Efektiivsust hinnati ka ravivastuse (määratletud kui PANSS-i üldskoori vähenemine $\geq 30\%$ langus ning CGI-C skoori vähenemine ≤ 2) arvutamise põhjal teise tulemusnäitajana.

Skisoafektiivse häire uuringud: esmane efektiivsuse parameeter, PANSS-i üldskoori muutus algväärtusega võrreldes uuringutes R076477-SCA-3001 ja R076477-SCA-3002: ravikavatsuse alusel teostatud analüüs				
	Platseebo	INVEGA väiksem annus (3–6 mg)	INVEGA suurem annus (9–12 mg)	INVEGA paindlik annus (3–12 mg)
R076477-SCA-3001	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Keskmine algväärtus (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Keskmine muutus (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-väärtus (võrreldes platseeboga)		0,187	0,003	
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCH-3002	(N = 93)			(N = 211)
Keskmine algväärtus (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Keskmine muutus (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)				< 0,001
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)				-13,5 (2,63)

Märkus: negatiivne muutus skooris näitab paranemist. LOCF = viimane edasikantud väärtus.

Skisoafektiivse häire uuringud: teise efektiivsuse parameeter, ravivastusega uuritavate osakaal LOCF-i lõpp-punktis: uuringud R076477-SCA-3001 ja R076477-SCA-3002: ravikavatsuse alusel teostatud analüüs				
	Platseebo	INVEGA väiksem annus (3–6 mg)	INVEGA suurem annus (9–12 mg)	INVEGA paindlik annus (3–12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Ravivastusega, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Ravivastuseta, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-väärtus (võrreldes platseeboga)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Ravivastusega, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Ravivastuseta, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)	--			0,046

Ravivastus määratletud kui PANSS-i üldskoori $\geq 30\%$ vähenemine ja CGI-C skoori ≤ 2 vähenemine võrreldes algväärtusega

Ühes toime püsिमise hindamiseks sobiva ülesehitusega pikaajalises uuringus oli paliperidooni pikatoimeline süstitav ravimvorm platseeboga võrreldes märkimisväärselt efektiivsem sümptomite üle kontrolli säilitamisel ning skisoafektiivse häire psühhootiliste, maniakaalsete ja depressiooni

sümptomite retsidiiveerumiste edasilükkamisel. Pärast akuutse psühhoatilise või meeleoluepisoodi edukat ravi 13 nädala jooksul ja stabiliseerivat ravi paliperidooni pikatoimelise süstitava ravimvormiga veel 12 nädala jooksul (annusevahemikus 50 kuni 150 mg) randomiseeriti patsiendid 15 kuud kestnud topeltpimedasse retsidiivide ennetamise uuringufaasi, mille jooksul nad jätkasid ravi kas paliperidooni pikatoimelise süstitava ravimvormiga või platseeboga kuni skisoafektiivsete sümptomite retsidiivi tekkimiseni. Uuringust selgus, et patsientidel, kes said raviks paliperidooni pikatoimelist süstitavat ravimvormi, oli aeg retsidiivi tekkeni tunduvalt pikem kui platseebo korral ($p < 0,001$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama INVEGA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta skisoafektiivsete häirete korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

INVEGA efektiivsust skisofreenia ravis 12...14-aastastel noorukitel ei ole tõestatud.

INVEGA efektiivsust skisofreeniaga noorukitel (INVEGA N = 149, platseebo N = 51) uuriti randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 6-nädalases uuringus, mille ülesehituses kasutati fikseeritud annusega, kehakaalu alusel moodustatud ravirühmasid ja uuritav annusevahemik oli 1,5 mg ööpäevas kuni 12 mg ööpäevas. Uuritavad olid 12...17-aastased ja vastasid DSM-IV skisofreenia kriteeriumitele. Efektiivsust hinnati PANSS-i skoori alusel. Uuringust tõestati INVEGA efektiivsus skisofreeniaga noorukite keskmise annuse rühmas. Sekundaarne analüüs annuste kaupa tõestas efektiivsust ka üks kord ööpäevas manustatavate annuste 3 mg, 6 mg ja 12 mg puhul.

Skisofreenia uuring noorukitel: R076477-PSZ-3001: 6-nädalane, fikseeritud annusega, platseebokontrolliga, ravikavatsuse alusel teostatud analüüs. LOCF lõpptulemuse erinevus võrreldes algväärtusega				
	Platseebo N = 51	INVEGA väike annus 1,5 mg N = 54	INVEGA keskmise annus 3 või 6 mg* N = 48	INVEGA suur annus 6 või 12 mg** N = 47
PANSS-i skoori muutus				
Keskmine algväärtus (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Keskmine muutus (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)		0,508	0,006	0,086
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Ravivastuse analüüs				
Ravivastusega, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Ravivastuseta, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-väärtus (võrreldes platseeboga)		0,479	0,001	0,043

Ravivastus määratletud kui PANSS-i üldskoori $\geq 20\%$ vähenemine

Märkus: negatiivne muutus skooris näitab paranemist. LOCF = viimane edasikantud väärtus.

* Keskmise annuse rühm: uuritavad kehakaaluga < 51 kg said 3 mg, uuritavad kehakaaluga ≥ 51 kg said 6 mg.

** Suure annuse rühm: uuritavad kehakaaluga < 51 kg said 6 mg, uuritavad kehakaaluga ≥ 51 kg said 12 mg.

INVEGA efektiivsust noorukieas (12-aastastel ja vanematel) skisofreeniaga uuritavatel (INVEGA N = 112, aripiprasool N = 114) paindliku annustamisega vahemikus 3 mg ööpäevas kuni 9 mg ööpäevas hinnati ka ühes randomiseeritud topeltpimedas aktiivkontrolliga uuringus, mis koosnes 8-nädalase topeltpimedast akuutsest faasist ja 18-nädalase topeltpimedast säilitusfaasist. PANSS-i üldskooride muutused võrreldes algväärtusega 8. ja 26. nädalal olid INVEGA ja aripiprasooli ravirühmades arvuliselt sarnased. Lisaks sellele olid kahes ravirühmas arvuliselt sarnased ka protsentuaalsed erinevused patsientide hulgas, kellel 26. nädalal täheldati PANSS-i skoori paranemist $\geq 20\%$.

Skisofreenia uuring noorukitel: R076477-PSZ-3003: 26-nädalane, paindliku annusega, aktiivkontrolliga, ravikavatsuse alusel teostatud analüüs. LOCF lõpptulemuse erinevus võrreldes algväärtusega		
	INVEGA 3...9 mg N = 112	Aripiprasool 5...15 mg N = 114
PANSS-i skoori muutus 8 nädalat, aktiivravi lõpp-punkt		
Keskmine algväärtus (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Keskmine muutus (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-väärtus (võrreldes aripiprasooliga)	0,935	
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)	0,1 (1,83)	
PANSS-i skoori muutus 26 nädala lõpp-punkt		
Keskmine algväärtus (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Keskmine muutus (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-väärtus (võrreldes aripiprasooliga)	0,877	
Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)	-0,3 (2,20)	
Ravivastuse analüüs 26. nädala lõpp-punkt		
Ravivastusega, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Ravivastuseeta, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-väärtus (võrreldes aripiprasooliga)	0,444	

Ravivastus määratletud kui PANSS-i üldskoori $\geq 20\%$ vähenemine

Märkus: negatiivne muutus skooris näitab paranemist. LOCF = viimane edasikantud väärtus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Paliperidooni farmakokineetika on pärast INVEGA manustamist proportsionaalne annusega soovitatava kliinilise annusevahemiku piires.

Imendumine

Pärast ühekordse annuse manustamist on INVEGA vabanemine järk-järgult kiireneva iseloomuga, võimaldades paliperidooni plasmakontsentratsioonil ühtlaselt suureneva kuni maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) saavutamiseni ligikaudu 24 tundi pärast manustamist. INVEGA üks kord päevas manustamisel saavutatakse enamikel isikutel paliperidooni tasakaalukontsentratsioon pärast 4...5 päeva kestnud manustamist.

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit. INVEGA pikaajalise vabanemise tulemuseks on minimaalsed kõikumised maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel võrreldes toimeainet kiiresti vabastava risperidooni ravimvormiga (fluktuatsiooniindeks 38% *versus* 125%).

Pärast INVEGA manustamist on paliperidooni absoluutne suukaudne biosaadavus 28% (90% CI 23...33%).

Paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamisel koos suure rasva- ja kalorisaldusega standardeinega suurenevad paliperidooni C_{max} ja AUC kuni 50...60% võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Paliperidooni jaotumine on kiire. Jaotusruumala on 487 l. Paliperidooni seonduvus plasmavalkudega on 74%. Ravim seondub põhiliselt α_1 -happelise glükoproteiini ja albumiiniga.

Biotransformatsioon ja eritumine

Üks nädal pärast 1 mg kiiresti vabaneva 14C-paliperidooni ühekordse suukaudse annuse manustamist oli 59% annusest eritunud muutumatul kujul uriiniga, mis näitab, et paliperidoon ei metaboliseeru ulatuslikult maksa kaudu. Ligikaudu 80% manustatud radioaktiivsusest leiti uriinis ja 11% roojas. *In vivo* on kindlaks tehtud neli metaboolset rada, millest ükski ei hõlmanud üle 6,5% annusest: dealküülimine, hüdroksüülimine, dehüdrogeenimine ja bensisoksasooli lõhustamine. Kuigi *in vitro* uuringud viitasid CYP2D6 ja CYP3A4 rollile paliperidooni metabolismis, puudub *in vivo* tõestus selle

kohta, et nendel isoensüümidel oleks metabolismis märkimisväärne roll. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud INVEGA manustamise järgselt paliperidooni kliirensi olulist erinevust CYP2D6 substraatide kiirete ja aeglaste metaboliseerijate vahel. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et paliperidoon ei inhibeeri märkimisväärselt tsütokroom P450 isoensüümide (sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5) kaudu metaboliseeruvate ravimite metabolismi. Paliperidooni terminaalne eliminatsioon poolväärtusaeg on ligikaudu 23 tundi.

In vitro uuringud on näidanud, et paliperidoon on kõrgete kontsentratsioonide juures P-gp substraat ja nõrk P-gp inhibiitor. *In vivo* andmed puuduvad ning kliiniline olulisus on teadmata.

Maksakahjustus

Paliperidoon ei metaboliseeru ulatuslikult maksas. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) uuritavate uuringus oli vaba paliperidooni plasmakontsentratsioon sarnane tervete uuritavate omaga. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientide kohta andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Paliperidooni eliminatsioon vähenes neerufunktsiooni languse korral. Neerufunktsiooni häirega patsientidel vähenes paliperidooni kogukliirens 32% kerge (kreatiniini kliirens 50...< 80 ml/min), 64% mõõduka (kreatiniini kliirens 30...< 50 ml/min) ja 71% raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustuse korral. Paliperidooni keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 24, 40 ja 51 tundi vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel, võrreldes 23 tunniga normaalse neerufunktsiooniga isikutel (kreatiniini kliirens \geq 80 ml/min).

Eakad

Andmed eakate inimestega (vanus \geq 65 aastat, n = 26) läbiviidud farmakokineetika uuringust näitasid, et INVEGA manustamise järgselt oli eakatel paliperidooni tasakaalukontsentratsiooni faasi kliirens 20% madalam võrreldes täiskasvanud inimestega (vanus 18...45 aastat, n = 28). Samas ei täheldatud skisofreeniaga isikuid hõlmavas populatsiooni farmakokineetilises analüüsis vanuse märkimisväärset mõju pärast kreatiniini kliirensi vanusega seotud languste korrigeerimist.

Noorukid

Paliperidooni süsteemne ekspositsioon noorukieas uuritavatel (15-aastased ja vanemad) oli võrreldav täiskasvanutega. Noorukitel kehakaaluga < 51 kg täheldati 23% suuremat ekspositsiooni võrreldes noorukitega, kelle kehakaal oli \geq 51 kg. Vanus eraldi võetuna paliperidooni ekspositsiooni ei mõjutanud.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei ilmnud INVEGA manustamise järgselt paliperidooni farmakokineetika rassiga seotud erinevusi.

Sugu

Naistel on INVEGA manustamise järgselt paliperidooni kliirens ligikaudu 19% aeglasem kui meestel. Seda erinevust seletavad suurel määral kehamassi ja kreatiniini kliirensi erinevused meeste ja naiste vahel.

Suitsetamine

Inimese maksaensüüme kasutanud *in vitro* uuringute põhjal ei ole paliperidoon CYP1A2 substraat, seetõttu ei tohiks suitsetamisel olla mõju paliperidooni farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et suitsetajad on võrreldes mitesuitsetajatega paliperidoonile kergelt vähem eksponeeritud. Samas aga ei ole see tõenäoliselt kliiniliselt oluline erinevus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paliperidooni kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmnud põhiliselt farmakoloogilised toimed, nagu sedatsioon ja prolaktiini poolt vahendatud toimed rinnanäärmetele ja suguelunditele. Paliperidoon ei olnud rottidel ja küülikutel teratogeense toimega. Risperidooni (mis muudetakse

rottide ja inimeste organismis ulatuslikult paliperidooniks) reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati järglaste sünnikaalu ja elulemuse vähenemist. Teised dopaminoblokaatorid on tiinetele loomadele manustatuna põhjustanud negatiivseid toimeid järglaste õppimisvõimele ja motoorsele arengule. Paliperidoon ei olnud vastavates testides genotoksilise toimega. Risperidooni suukaudse kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel täheldati hüpofüüsi adenoomide (hiired), kõhunäärme endokriinse osa adenoomide (rotid) ja rinnanäärme adenoomide (mõlemad liigid) esinemissageduse suurenemist. Need kasvaja võivad olla seotud pikaajalise D2-dopamiinireseptoreid blokeeriva toime ja hüperprolaktineemiaga. Närilistel leitud kasvaja tähtsus inimeste riski hindamisel on teadmata.

7-nädalases juveniilse toksilisuse uuringus rottidel manustati katseloomadele paliperidooni suukaudseid annuseid kuni 2,5 mg/kg ööpäevas. Selle tulemusel saadud ekspositsioonid on AUC alusel ligikaudu võrdväärsed kliinilise ekspositsiooniga. Rottidel ei täheldatud mõju kasvamisele, sugulisele küpsemisele ega reproduktiivkäitumisele. Paliperidooni manustamine annustes kuni 2,5 mg/kg ööpäevas ei kahjustanud isaste rottide neurokäitumuslikku arengut. Emasloomade puhul täheldati annuse 2,5 mg/kg ööpäevas juures mõju õppimisvõimele ja mälule. Seda toimet ei esinenud pärast ravi lõpetamist. Koertel läbi viidud 40-nädalases juveniilse toksilisuse uuringus risperidooni suukaudsete annustega (mis on ulatuslikult ülekantav paliperidoonile) kuni 5 mg/kg ööpäevas täheldati mõju sugulisele küpsemisele, pikkade toruluude kasvule ja reieluu mineraalsele tihedusele ekspositsiooni juures, mis AUC alusel ületas kliinilist ekspositsiooni kolmekordselt.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

3 mg

Tableti sisu

Polüetüleenoksiid 200K
Naatriumkloriid
Povidoon (K29-32)
Steariinhape
Butüülhüdroksütolueen (E321)
Raudoksiid (kollane) (E172)
Polüetüleenoksiid 7000K
Raudoksiid (punane) (E172)
Hüdroksüetüülselluloos
Polüetüleenglükool 3350
Tselluloosatsetaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin
Karnaubavaha

Trükitint

Raudoksiid (must) (E172)
Propüleenglükool
Hüpromelloos

6 mg

Tableti sisu

Polüetüleenoksiid 200K
Naatriumkloriid
Povidoon (K29-32)

Steariinhape
Butüülhüdroksütolueen (E321)
Polüetüleenoksiid 7000K
Raudoksiid (punane) (E172)
Hüdroksüetüülselluloos
Polüetüleenglükool 3350
Tselluloosatsetaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool 400
Raudoksiid (kollane) E172
Raudoksiid (punane) E172
Karnaubavaha

Trükitint

Raudoksiid (must) (E172)
Propüleenglükool
Hüpromelloos

9 mg

Tableti sisu

Polüetüleenoksiid 200K
Naatriumkloriid
Povidoon (K29-32)
Steariinhape
Butüülhüdroksütolueen (E321)
Polüetüleenoksiid 7000K
Raudoksiid (punane) (E172)
Raudoksiid (must) (E172)
Hüdroksüetüülselluloos
Polüetüleenglükool 3350
Tselluloosatsetaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool 400
Raudoksiid (punane) E172
Karnaubavaha

Trükitint

Raudoksiid (must) (E172)
Propüleenglükool
Hüpromelloos

12 mg

Tableti sisu

Polüetüleenoksiid 200K
Naatriumkloriid
Povidoon (K29-32)
Steariinhape
Butüülhüdroksütolueen (E321)
Polüetüleenoksiid 7000K
Raudoksiid (punane) (E172)
Raudoksiid (kollane) (E172)

Hüdoksüetüütselluloos
Polüetüleenglükool 3350
Tselluloosatsetaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool 400
Raudoksiid (kollane) E172
Karnaubavaha

Trükitint

Raudoksiid (must) (E172)
Propüleenglükool
Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudelid: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
Blistrid: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudelid:

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on suletud kattekile ja polüpropüleenist lastekindla korgiga. Igas pudelis on kaks 1 g kuivatusaine silikageeli (silikoondioksiid) pakikest (pakike on toiduga kokkusobivast polüetüleenist).

Pakendis on 30 või 350 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.

Blistrid:

Polüvinüülkloriid (PVC), mis on lamineeritud polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)/alumiiniumist läbivajutatava kihiga.

Pakendis 14, 28, 30, 49, 56 või 98 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.

Või

Valge polüvinüülkloriid (PVC), mis on lamineeritud polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)/alumiiniumist läbivajutatava kihiga.

Pakendis 14, 28, 30, 49, 56 või 98 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.

Või

Läikega polüamiid (OPA)-alumiinium-polüvinüülkloriid (PVC)/alumiiniumist läbivajutatav lastekindel blister.

Pakendis 14, 28, 49, 56 või 98 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

3 mg

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

6 mg

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

9 mg

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

12 mg

EU/1/07/395/016 - 020
EU/1/07/395/036 - 040
EU/1/07/395/053 - 056
EU/1/07/395/063 - 064
EU/1/07/395/074 - 076

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuni 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. mai 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PVC-PCTFE/ALUMIINIUMIST BLISTRI KARP (valge ja värvitu blistri puhul)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVEGA 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 3 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 6 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 9 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 12 mg paliperidooni

3. ABIAINED

3 mg tabletid

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelata tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

3 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/065 - VÄRVITU
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/001 - VÄRVITU
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/002 - VÄRVITU
49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/003 - VÄRVITU
56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/004 - VÄRVITU
98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/005 - VÄRVITU

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/066 - VALGE
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/021 - VALGE
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/022 - VALGE
49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/023 - VALGE
56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/024 - VALGE
98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/025 - VALGE

6 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/068 - VÄRVITU
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/006 - VÄRVITU
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/007 - VÄRVITU
49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/008 - VÄRVITU
56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/009 - VÄRVITU
98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/010 - VÄRVITU

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/069 - VALGE
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/026 - VALGE
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/027 - VALGE
49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/028 - VALGE
56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/029 - VALGE
98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/030 - VALGE

9 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/071 - VÄRVITU

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/011 - VÄRVITU

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/012 - VÄRVITU

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/013 - VÄRVITU

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/014 - VÄRVITU

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/015 - VÄRVITU

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/072 - VALGE

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/031 - VALGE

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/032 - VALGE

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/033 - VALGE

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/034 - VALGE

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/035 - VALGE

12 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/074 - VÄRVITU

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/016 - VÄRVITU

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/017 - VÄRVITU

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/018 - VÄRVITU

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/019 - VÄRVITU

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/020 - VÄRVITU

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/075 - VALGE

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/036 - VALGE

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/037 - VALGE

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/038 - VALGE

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/039 - VALGE

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/040 - VALGE

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

invega 3 mg

invega 6 mg

invega 9 mg

invega 12 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 & 10 TABLETIGA PVC-PCTFE/ALU BLISTER (valge ja värvitu blistri puhul)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVEGA 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

paliperidonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP KK/AAAA

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

OPA-ALUMIINIUM-PVC/ALUMIINIUMIST BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVEGA 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 3 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 6 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 9 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 12 mg paliperidooni

3. ABIAINED

3 mg tabletid

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelata tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

3 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/067

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/041

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/042

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/043

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/044

6 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/070

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/045

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/046

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/047

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/048

9 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/073

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/049

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/050

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/051

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/052

12 mg

14 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/076

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/053

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/054

56 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/055

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/056

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 TABLETIGA OPA-ALU-PVC/ALU BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVEGA 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

paliperidonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP KK/AAAA

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVEGA 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 3 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 6 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 9 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 12 mg paliperidooni

3. ABIAINED

3 mg tabletid

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelata tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

3 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/057
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/058

6 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/059
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/060

9 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/061
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/062

12 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/063
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/064

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVEGA 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

paliperidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 3 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 6 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 9 mg paliperidooni
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 12 mg paliperidooni

3. ABIAINED

3 mg tabletid

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelata tervelt, mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

3 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/057
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/058

6 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/059
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/060

9 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/061
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/062

12 mg
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/063
350 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti - EU/1/07/395/064

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INVEGA 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 6 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 9 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
INVEGA 12 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
paliperidoon (*paliperidonum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on INVEGA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INVEGA võtmist
3. Kuidas INVEGA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INVEGA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on INVEGA ja milleks seda kasutatakse

INVEGA sisaldab toimeainena paliperidooni, mis kuulub antipsühhootiliste ravimite gruppi.

INVEGA't kasutatakse skisofreenia raviks täiskasvanutel ja 15-aastastel ning vanematel noorukitel.

Skisofreenia on häire, mille sümptomiteks on asjade kuulmine, nägemine või tundmine, mida ei ole olemas, ekslikud uskumused, ebatavaline kahtlustamine, enesestõmbumine, seosetu kõne ja käitumine ning emotsionaalne tuimenemine. Selle häirega võib kaasneda ka masendus, ärevus, süü- või pingetunne.

INVEGA't kasutatakse ka skisoafektiivse häire raviks täiskasvanutel.

Skisoafektiivne häire on vaimuhaigus, mille puhul isik kogeb lisaks meeleoluhäirete sümptomitele (eksalteeritus, kurbus, agitatsioon, hajameelsus, unetus, jutukus, huvipuudus igapäevatoimingute vastu, liiga palju või liiga vähe magamine, liiga palju või liiga vähe söömine ning korduvad enesetapumõtted) mitmesuguseid skisofreenia sümptomeid (vt eespool).

INVEGA aitab leevendada teie haigussümptomeid ja ei lase neil uuesti tekkida.

2. Mida on vaja teada enne INVEGA võtmist

INVEGA't ei tohi võtta

- kui olete paliperidooni, risperidooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne INVEGA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Skisoafektiivse häirega patsiendid, keda ravitakse selle ravimiga, vajavad hoolikat jälgimist, juhuks kui maniakaalsed sümptomid asenduvad depressiivsetega.

- Seda ravimit ei ole uuritud eakate dementsusega patsientide puhul. Siiski esineb eakate dementsusega patsientide puhul, kes saavad raviks sarnast tüüpi ravimeid, suurenenud risk saada rabandus või surra (vt lõik 4, võimalikud kõrvaltoimed).
- kui teil on Parkinsoni tõbi või dementsus.
- kui teil on kunagi diagnoositud haigusseisundit, mille sümptomite hulgas on kõrge palavik ja lihasjäikus (tuntud ka kui maliigne neuroleptiline sündroom).
- kui teil on esinenud keele ja näo ebanormaalseid liigutusi (tardiivne düskineesia).
- Peaksite olema teadlik, et mõlemad nimetatud haigusseisundid võivad olla põhjustatud sellist tüüpi ravimite poolt.
- kui te teate, et teil on varem olnud madal valgete vereliblede tase (mille põhjuseks võis, kuid ei pruukinud olla teiste ravimite kasutamine).
- kui te olete diabeetik või teil esineb eelsoodumus suhkurtõve tekkeks.
- kui teil on südamehaigus või te saate südamehaiguse ravi, mis soodustab vererõhu langust.
- kui teil on epilepsia.
- kui teil on neelamis-, mao- või soolehäire, mis takistab toidu neelamist või selle normaalset edasiliikumist soolestikus.
- kui teil on haigusseisund, mis seostub kõhulahtisusega.
- kui teil on probleeme neerudega.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on erektsiooni aeg pikenenud ja/või valulik erektsioon.
- kui teil on raskusi oma kehatemperatuuri või ülekuumenemise kontrollimisega.
- kui hormoon prolaktiini tase teie veres on ebanormaalselt kõrge või kui teil on kasvaja, mis võib olla prolaktiini suhtes tundlik.
- kui teil või kellelgi teisel teie perekonnast on varem esinenud verehüübeid, kuna antipsühhootikumide kasutamine on seostatud verehüüvete moodustumisega.

Kui teil esineb mistahes nimetatud haigusseisunditest, rääkige sellest palun oma arstile, kuna ta võib pidada vajalikuks ravimi annuse muutmist või teie jälgimist mingi aja vältel.

Kuna INVEGA't kasutataval patsientidel on väga harva esinenud teatud tüüpi valgete vereliblede (mis on vajalikud infektsioonide vastu võitlemiseks) hulga ohtlikku vähenemist, on võimalik, et teie arst kontrollib teie veres valgete vereliblede arvu.

INVEGA võib põhjustada kehakaalu suurenemist. Oluline kehakaalu suurenemine võib olla teie tervisele kahjulik. Teie arst peab regulaarselt kontrollima teie kehakaalu.

Kuna INVEGA't võtvatel patsientidel on esinenud suhkurtõve teket või olemasoleva suhkurtõve halvenemist, peab teie arst teid kontrollima veresuhkru liigse tõusu nähtude suhtes. Olemasoleva suhkurtõvega patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida veresuhkru taset.

Silmaläätse hägususe (kae e katarakti) operatsiooni ajal võib juhtuda, et pupill (must ketas silma keskel) ei pruugi laieneda nii palju kui tarvis. Samuti võib juhtuda, et iiris (silma värviline osa) muutub operatsiooni ajal lõdvaks, mistõttu on võimalik silma vigastus. Kui teil on plaanis silmaoperatsioon, rääkige kindlasti silmaarstile, et te võtate seda ravimit.

Lapsed ja noorukid

INVEGA't ei kasutata skisofreenia raviks alla 15-aastastel lastel ja noorukitel.

INVEGA't ei kasutata skisoafektiivsete häirete raviks lastel ja noorukitel, kes on nooremad kui 18-aastased.

Selle põhjuseks on asjaolu, et INVEGA ohutus ja efektiivsus nendes vanuserühmades ei ole teada.

Muud ravimid ja INVEGA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Kui seda ravimit võetakse koos teatud südameravimitega, mis kontrollivad südame löögisagedust võiteatud teist tüüpi ravimitega (nt antihistamiinikumid, malaariavastased ravimid või teised antipsühhootikumid), võivad esineda südame elektrilise funktsiooni kõrvalekalded.

Kuna see ravim toimib põhiliselt ajus, võivad sõltuvusttekitava mõju tõttu tekkida koostoimed teiste ajus toimivate ravimitega (või alkoholiga).

Kuna see ravim võib põhjustada vererõhu langust, peab olema ettevaatlik INVEGA võtmisel koos teiste vererõhu langust põhjustavate ravimitega.

See ravim võib vähendada Parkinsoni tõve ja rahutute jalgade sündroomi ravimite toimet (nt levodopa).

Selle ravimi toimet võib häirida, kui te võtate teisi ravimeid, mis mõjutavad teie sooletegevuse kiirust (nt metoklopramiidi).

Kui seda ravimit võetakse samaaegselt valproaadiga, tuleb kaaluda selle ravimi annuse vähendamist.

Seda ravimit ei soovitata kasutada koos risperidooniga, sest nende kahe ravimi kombinatsioon võib põhjustada kõrvaltoimete tugevnemist.

Ettevaatus on vajalik INVEGA kasutamisel koos ravimitega, mis suurendavad kesknärvisüsteemi aktiivsust (psühhostimulandid, nagu metüülfenidaat).

INVEGA koos alkoholiga

Selle ravimi võtmise ajal tuleb loobuda alkoholist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Seda ravimit ei tohi võtta raseduse ajal, kui seda ei ole arutatud arstiga. Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud paliperidooni, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleks võtta ühendust arstiga. Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal selle ravimiga võib esineda pearinglust ja nägemishäireid (vt lõik 4, võimalikud kõrvaltoimed). Seda tuleb arvesse võtta juhul, kui on vajalik väga hea tähelepanuvõime, nt autojuhtimise või masinatega töötamise korral.

INVEGA 3 mg tablett sisaldab laktoosi

Selle ravimi 3 mg tablett sisaldab laktoosi, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

INVEGA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas INVEGA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud.

Kasutamine täiskasvanutel

Täiskasvanutel on soovitatav annus 6 mg üks kord ööpäevas, mis manustatakse hommikul. Arst võib annust suurendada või vähendada vahemikus 3 mg kuni 12 mg üks kord ööpäevas skisofreenia puhul

või 6 mg kuni 12 mg üks kord ööpäevas skisoafektiivse häire puhul. See sõltub sellest, kui hästi ravim teile mõjub.

Kasutamine noorukitel

15-aastastel ja vanematel noorukitel on skisofreenia raviks soovitatav algannus 3 mg üks kord ööpäevas, mis manustatakse hommikul.

Noorukitel kehakaaluga 51 kg või rohkem võib annust suurendada kuni 6 mg-ni või 12 mg-ni üks kord ööpäevas.

Noorukitel kehakaaluga alla 51 kg võib annust suurendada kuni 6 mg-ni üks kord ööpäevas.

Teie arst otsustab, kui palju ravimit teile anda. Võetav kogus sõltub sellest, kui hästi ravim teile mõjub.

Kuidas ja millal INVEGA't võtta

Seda ravimit tuleb võtta suu kaudu, neelates selle tervelt koos vee või muu joogiga. Tabletti ei tohi närida, poolitada ega purustada.

Seda ravimit tuleb igal hommikul võtta kas koos hommikueinega või ilma, kuid iga päev samal viisil. Ärge võtke seda ravimit vahelduvalt ühel päeval koos hommikueinega ja järgmisel päeval tühja kõhuga.

Pärast neelamist toimeaine paliperidoon lahustub ning tableti kest eritub organismist.

Neeruprobleemidega patsiendid

Teie arst võib kohandada teie annust vastavalt teie neerufunktsioonile.

Eakad

Kui teie neerufunktsioon on langenud, võib teie arst ravimi annust vähendada.

Kui te võtate INVEGA't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teil võivad tekkida unisus, väsimus, ebatavalised liigutused, raskendatud seismine ja kõndimine, madalast vererõhust tingitud pearinglus ja ebakorrapärane südametegevus.

Kui te unustate INVEGA't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustate ühe annuse võtmata, võtke järgmine annus päeval pärast unustatud annust. Kui te unustate kaks või enam annust võtmata, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te lõpetate INVEGA võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, sest siis ravimi toime kaob. Te ei tohi selle ravimi võtmist lõpetada, kui just arst ei ole öelnud, et peate seda tegema, sest sümptomid võivad uuesti ilmneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile:

- kui teil on veenides, eriti jalaveenides, verehüübed (sümptomite hulka kuuluvad jala turse, valu ja punetus), mis võivad piki veresooni liikuda kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja hingamisraskust. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi.

- kui teil on dementsus ja teil tekib äkki vaimse seisundi muutus või näo, käte või jalgade äkiline nõrkus või tuimus (eriti ühel kehapoolel) või ebaselge kõne, isegi kui see kestab lühikest aega. Need võivad olla insuldi nähud.
- kui teil tekib palavik, lihasjäikus, higistamine või teadvuse vähenemine (häire, mida nimetatakse maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks). Võimalik, et vajate otsekohe arstiabi.
- kui te olete mees ja teil tekib pikaajaline või valulik erektsioon. Seda nimetatakse priapismiks. Võimalik, et vajate otsekohe arstiabi.
- kui teil tekivad keele, suu ja näo tahtmatud rütmilised liigutused. Vajalik võib olla paliperidoon-ravi lõpetada.
- kui teil tekib allergiline reaktsioon, mida iseloomustab palavik, suu, näo, huulte või keele turse, õhupuudus, sügelus, nahalööve ja mõnikord vererõhu järsk langus (kuulub „anafülaktilise reaktsiooni” hulka).

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- raskused uinumisel või une säilitamisel
- parkinsonism: selle seisundi korral võivad esineda aeglased või takistatud liigutused, jäikus- või kangustunne lihastes (mis muudab teie liigutused rabeaks) ning mõnikord isegi tunne, et liigutused on takistatud ning liigutust tuleb alustada korduvalt. Muud parkinsonismi tunnused on aeglane lohisev kõnnak, treemor rahuolekus, suurenenud süljeeritus ja/või süljevool, näo ilmekuse vähenemine.
- rahutus
- unisus või vähenenud teadvustase
- peavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- rindkereinfektsioon (bronhiit), tavalised külmetuse sümptomid, põskkoobaste infektsioon, kuseteede infektsioon, tunne, nagu oleksite gripis
- kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine
- kõrgenenud meeleolu (mania), ärrituvus, masendus, ärevus
- düstoonia: see on seisund, mille korral teil esinevad aeglased või püsivad tahtmatud lihaskokkutõmbed. See võib haarata mistahes kehaosa (ning põhjustada ebanormaalselt kehahoiakut), kuid tihti haarab düstoonia näolihaseid, sh tekivad silmade, suu, keele või lõua ebanormaalsed liigutused.
- pearinglus
- düskineesia: see on seisund, mille korral esinevad tahtmatud lihasliigutused, nt korduvad, spastilised või väänlevad liigutused või tõmblused.
- treemor (rappumine)
- hägune nägemine
- elektrilise impulsi ülekande katkestused südame ülemise ja alumise poole vahel, südame elektrilise juhtivuse kõrvalekalded, südame QT intervalli pikenemine, aeglane südame löögisagedus, kiire südame löögisagedus
- madal vererõhk püsti seismisel (mistõttu mõned INVEGA't võtavad inimesed võivad tunda minestustunnet, pearinglust või minestada kiirel istuma või püsti tõusmisel), kõrge vererõhk
- kurguvalu, köha, ninakinnisus
- kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, seedehäire, suukuivus, hambavalu
- transaminaaside aktiivsuse tõus veres
- sügelus, lööve
- luu- või lihasvalu, seljavalu, liigesevalu
- menstruatsioonide lakkamine
- palavik, nõrkus, kurnatus (väsimus).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võib esineda kuni 1 inimesel 100st:

- kopsupõletik, hingamisteede infektsioon, kusepõie infektsioon, kõrvainfektsioon, tonsilliit

- valgete vereliblede hulga vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine (vererakud, mis osalevad verejooksu peatamisel), aneemia, punaste vereliblede hulga vähenemine
- INVEGA võib suurendada teie veres teatud hormooni - prolaktiini - taset (see võib, kuid ei pruugi põhjustada sümptomite avaldumist). Kui teil esinevad kõrge prolaktiinitaseme sümptomid, võivad nendeks olla: (meestel) rinnanäärmete turse, raskused erektsiooni saavutamisel või säilitamisel või muud seksuaalfunktsiooni häired, (naistel) ebamugavustunne rindades, piima eritumine rindadest, menstruatsioonide vahelejäätmine või muud probleemid menstruaaltsükliga.
- suhkurtõbi või suhkurtõve halvenemine, kõrge veresuhkur, vööümbermõõdu suurenemine, söögiisu kaotus koos sellest tingitud alatoitumuse ja madala kehakaaluga, triglütseriidide (teatud rasvainete) kõrge tase veres
- unehäired, segasus, vähenenud suguiha, võimetus saavutada orgasmi, närvilisus, hirmuunenäod
- tardiivne düskineesia (näo, keele või muude kehaosade tahtele allumatud, tõmblevad või hüplevad liigutused). Teavitage otsekohe oma arsti, kui teil tekivad keele, suu või näo tahtmatud rütmilised liigutused. Võimalik, et INVEGA ravi tuleb lõpetada.
- krampid (tõmblused), minestamine, ärritav vajadus liigutada oma kehaosaid, pearinglus püsti tõusmisel, tähelepanuhäired, kõnetakistus, maitsetundlikkuse muutused või kaotus, naha valu- ja puuetundlikkuse vähenemine, surin, torkimis- või tuimustunne nahal
- silmade ülitundlikkus valguse suhtes, silmainfektsioon või punetav silm, kuivsilmsus
- pöörlemistunne (peapööritus), helin kõrvus, kõrvavalu
- ebaregulaarne südamelöögisagedus, kõrvalekalded, mis tulevad esile südametöö elektrilisel registreerimisel (elektrokardiogramm e EKG), laperdav tunne rindkeres või südamepekslemine (palpitatsioonid)
- madal vererõhk
- hingeldus, vilisev hingamine, ninaverejooks
- keele turse, mao või soolte infektsioon, neelamisraskused, liigsed kõhugaasid
- GGT tõus (maksaensüüm, mida nimetatakse gammaglutamüültransferaasiks) veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus veres
- nõgestõbi e urtikaaria, juuste väljalangemine, ekseem, akne
- KFK (kreatiinfosfokinaasi) taseme tõus veres, see ensüüm vabaneb mõnikord lihaskoe lagunemisel, lihasspasmid, liigesjäikus, liigeste turse, lihasnõrkus, kaelavalu
- uriini inkontinentsus (pidamatus), sage urineerimine, võimetus urineerida, valu urineerimisel
- erektsioonihäired, ejakulatsioonihäire
- vahelejäätunud menstruatsioonid või probleemid menstruatsioonitsükliga (naistel), piima eritumine rindadest, seksuaalfunktsiooni häired, valu rinnanäärmes, ebamugavustunne rinnanäärmes
- näo, suu, silmade või huulte turse, käte, jalgade või keha turse,
- külmavärinad, kehatemperatuuri tõus
- kõnnaku muutused
- janutunne
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne
- kukkumine.

Harva esinevad kõrvatoimed: võib esineda kuni 1 inimesel 1000st

- silmainfektsioon, küünte seeninfektsioon, nahainfektsioon, leсталiste poolt põhjustatud nahapõletik
- teatud tüüpi valgete vereliblede ohtlikul vähene arv veres, need on organismile vajalikud infektsioonidega võitlemiseks
- teatud tüüpi valgete vereliblede (mis kaitsevad teid nakkuste eest) arvu vähenemine; eosinofiilide hulga suurenemine veres (teatud tüüpi valged verelibled)
- raske allergiline reaktsioon, millele on iseloomulikud palavik, suu, näo, huulte või keele turse, hingeldus, sügelus, nahalööve ja mõnikord vererõhu langus; allergiline reaktsioon suhkru uriinis
- uriini kogust kontrolliva hormooni liigne nõristus
- kontrollile allumatu suhkurtõve eluohtlikud tüsistused

- ohtlikult liigne vedeliku peetus organismis, madal veresuhkru tase, liigne vee joomine, kolesteroolitaseme tõus veres
- unes kõndimine
- liikumatus, reaktsiooni puudumine ärkvelolekus (katatoonia)
- emotsioonide puudumine
- maliigne neuroleptiline sündroom (segasus, vähenenud teadvustase või teadvuskaotus, kõrge palavik ja tugev lihasjäikus)
- teadvuskadu, tasakaaluhäire, koordineerimishäire
- aju veresoonte probleemid, kontrollile allumatu suhkurtõve tõttu tekkinud kooma, mittereageerimine ärritustele, madal teadvustase, pea raputamine
- glaukoom (silma siserõhu tõus), suurenenud pisaravool, silmade punetus, probleemid silmade liigutamisel, silmade pööritamine
- kodade virvendus (südame rütmihäire), kiire südame töö püsti tõusmisel
- verehüübed veenides, eriti jalaveenides (sümptomite hulka kuuluvad jala turse, valu ja punetus), mis võivad piki veresooni liikuda kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja hingamisraskust. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi
- vähenenud hapnikuvarustus teatud kehaosades (mille põhjuseks on verevarustuse häired), õhetus
- hingamisraskused une ajal (uneapnoe), kiire ja pindmine hingamine
- kopsupõletik, mille põhjuseks on hingamisteedesse sattunud toiduosad, hingamisteede kongestsioon, häälekahjustused
- soolteummistus, roojapidamatus, väga kõva väljaheide, soolestiku lihasliigutuste aeglustumine, mille tagajärjel võib kujuneda soolteummistus
- naha ja silmavalgete muutumine kollaseks (ikterus)
- kõhunäärme põletik
- tõsine allergiline reaktsioon koos tursega, mis võib haarata kõri ning põhjustada hingamisraskust
- nahapaksendid, kuiv nahk, nahapunetus, naha värvuse muutused, ketendav sügelev nahk peas või mujal, kõõm
- lihaskiudude kärbumine ja valu lihastes (rabdomyolüüs), ebanormaalne kehahoiak
- priapism (pikalt kestev peenise erektsioon, mis võib vajada kirurgilist ravi)
- rinnanäärmete arenemine meestel, rinnanäärmete paisumine, eritis rinnast, eritis tupest
- menstruatsioonide hilinemine, rindade suurenemine
- väga madal kehatemperatuur, kehatemperatuuri langus
- ravimi ärajätusümptomid.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- kongestsioon kopsudes
- insuliini taseme tõus veres (insuliin on hormoon, mis kontrollib veresuhkru taset).

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud ühe teise ravimi, risperidooni kasutamisel. Kuna see on paliperidooniga väga sarnane ravim, võib selliseid kõrvaltoimeid oodata ka INVEGA kasutamisel: unega seotud söömishäire, muud tüüpi aju veresoonte probleemid, räginald kopsu kuulatlemisel ja raske või eluohtlik lööve koos villide tekkimise ja naha irdumisega, mis võib alata suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas ja ümbruses ning levida edasi teistesse kehapiirkondadesse (Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs). Samuti on võimalik silmaprobleemide tekkimine kaeoperatsiooni ajal. Kui te võtate või olete varem võtnud INVEGA't, siis võib kaeoperatsiooni ajal esineda seisund, mida nimetatakse operatsiooniaegseks lõdva iirise sündroomiks (IFIS). Kui teil on tulemas kaeoperatsioon, rääkige kindlasti oma silmaarstile, et te võtate või olete võtnud seda ravimit.

Täiendavad kõrvaltoimed noorukitel

Noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on üldiselt samasugused nagu täiskasvanutel, välja arvatud järgmised kõrvaltoimed, mida noorukitel esineb sagedamini:

- unisustunne või vähenenud tähelepanelikkus

- parkinsonism: see seisund võib tähendada aeglustunud või vähenenud liikuvust, lihaste jäikus- või pingetunnet (mis muudab liigutused hüplikuks) ja mõnikord isegi tunnet, et liigutused tarduvad nende alustamisel ja neid tuleb uuesti käivitada. Teised parkinsonismi nähud on aeglane lohisev kõnnak, treemor rahuolekus, suurenenud sülje-eritus ja/või süljevool suust, näo ilmekuse kadumine.
- kehakaalu suurenemine
- külmetushaiguse sümptomid
- rahutus
- treemor (vappumine)
- kõhuvalu
- piima eritumine rindadest tüdrukutel
- rinnanäärmete turse poistel
- akne
- kõneraskused
- mao või soolte infektsioon
- ninaverejooksud
- kõrvainfektsioon
- veres kõrge triglütseriidide (vererasv) tase
- pöörllemistunne (vertiigo).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas INVEGA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril/pudelil ja karbil pärast „EXP/Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pudelid: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Blistrid: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INVEGA sisaldab

- Toimeaine on paliperidoon.

Üks INVEGA 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 3 mg paliperidooni.

Üks INVEGA 6 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 6 mg paliperidooni.

Üks INVEGA 9 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 9 mg paliperidooni.

Üks INVEGA 12 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 12 mg paliperidooni.

- Teised koostisosad on:

Õhukese polümeerikattega tableti sisu:

Polüetüleenoksiid 200K

Naatriumkloriid

Povidoon (K29-32)
Steariinhape
Butüülhüdroksütolueen (E321)
Raudoksiid (kollane) (E172) (ainult 3; 12 mg tablett)
Polüetüleenoksiid 7000K
Raudoksiid (punane) (E172)
Hüdroksüetüülselluloos
Polüetüleenglükool 3350
Tselluloosatsetaat
Raudoksiid (must) (E172) (ainult 9 mg tablett)

Värvkate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool 400 (ainult 6; 9 ja 12 mg tablett)
Raudoksiid (kollane) (E172) (ainult 6; 12 mg tablett)
Raudoksiid (punane) (E172) (ainult 6; 9 mg tablett)
Laktoosmonohüdraat (ainult 3 mg tablett)
Triatsetiin (ainult 3 mg tablett)
Karnaubavaha

Trükitint:

Raudoksiid (must) (E172)
Propüleenglükool
Hüpromelloos

Kuidas INVEGA välja näeb ja pakendi sisu

INVEGA toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kapslikujulised. 3 mg tabletid on valged ja neile on trükitud „PAL 3”, 6 mg tabletid on beežid ja neile on trükitud „PAL 6”, 9 mg tabletid on roosad ja neile on trükitud „PAL 9” ning 12 mg tabletid on tumekollased ja neile on trükitud „PAL 12”. Kõik tabletid on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

- Pudelik: Tabletid on saadaval plastpudelis, millel on lastekindel plastkork. Iga pudel sisaldab kas 30 või 350 tabletti. Igas pudelis on kaks silikageeliga pakikest, mis on vajalikud niiskuse imamiseks ja tablettide kuivana hoidmiseks.
- Blistrid: Tabletid on saadaval blistrites, mis on pakitud karpidesse, mis sisaldavad 14, 28, 30, 49, 56 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.