LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVEGA 3 mg depottabletti
INVEGA 6 mg depottabletti
INVEGA 9 mg depottabletti
INVEGA 12 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 3 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 6 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 9 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 12 mg paliperidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi 3 mg:n tabletti sisältää 13,2 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Kolmesta kerroksesta koostuva kapselin muotoinen valkoinen tabletti, jonka pituus on 11 mm ja halkaisija 5 mm ja johon on painettu merkintä ”PAL 3”.
Kolmesta kerroksesta koostuva kapselin muotoinen beigenvärinen tabletti, jonka pituus on 11 mm ja halkaisija 5 mm ja johon on painettu merkintä ”PAL 6”.
Kolmesta kerroksesta koostuva kapselin muotoinen vaaleanpunainen tabletti, jonka pituus on 11 mm ja halkaisija 5 mm ja johon on painettu merkintä ”PAL 9”.
Kolmesta kerroksesta koostuva kapselin muotoinen keltainen tabletti, jonka pituus on 11 mm ja halkaisija 5 mm ja johon on painettu merkintä ”PAL 12”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

INVEGA on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 15 vuoden ikäisille nuorille skitsofrenian hoitoon.
INVEGA on tarkoitettu aikuisille skitsoaffektiivisen häiriön hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Skitsofrenia (aikuiset)
Suositeltu INVEGA-annos aikuisille skitsofrenian hoitoon on 6 mg kerran vuorokaudessa aamuisin otettuna. Annostitraus ei ole tarpeen hoidon alussa. Osa potilaista saattaa hyötyä tätä pienemmästä tai suuremmasta annoksesta, joka voi olla 3 mg – 12 mg kerran vuorokaudessa. Annosta tulisi muuttaa tarpeen mukaan vain kliinisen uudelleenarvioinnin perusteella. Jos annoksen suurentaminen on tarpeen, vuorokausiannosta voidaan nostaa 3 mg:n lisäyksinä ja annosmuutosten välin tulisi yleensä olla yli 5 vuorokautta.

Skitsoaffektiivinen häiriö (aikuiset)
Suositeltu INVEGA-annos aikuisille skitsoaffektiivisen häiriön hoitoon on 6 mg kerran vuorokaudessa aamuisin otettuna. Annostitraus ei ole tarpeen hoidon alussa. Osa potilaista saattaa hyötyä tätä

suuremmasta annoksesta, joka voi olla 6 mg – 12 mg kerran vuorokaudessa. Annosta tulisi muuttaa tarpeen mukaan vain kliinisen uudelleenarvioinnin perusteella. Jos annoksen suurentaminen on tarpeen, vuorokausiannosta voidaan nostaa 3 mg:n lisäyksinä ja annosmuutosten välin tulisi yleensä olla yli 4 vuorokautta.

Siirtyminen muihin psykoosilääkevalmisteisiin
Sellaista järjestelmällisesti kerättyä tietoa ei ole, jonka perusteella voitaisiin antaa erityisiä ohjeita potilaiden siirtämiseen INVEGA-hoidosta muiden psykoosilääkevalmisteiden käyttöön. Psykoosilääkevalmisteiden erilaisten farmakodynaamisten ja farmakokineettisten profiilien vuoksi lääkärin on seurattava potilaan tilaa katsoessaan siirtymisen toiseen psykoosilääkevalmisteeseen hoidon kannalta asianmukaiseksi.

Iäkkäät potilaat
Annossuositus iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali (≥ 80 ml/min), on sama kuin muille aikuisille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa kuitenkin olla heikentynyt, annosta voi olla syytä muuttaa heidän munuaistensa toiminnan perusteella (ks. jäljempänä Munuaisten vajaatoiminta). INVEGA-valmistetta pitää käyttää varoen dementiaa sairastaville iäkkäille potilaille, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). INVEGA-valmisteen tehoa ja turvallisuutta yli 65-vuotiaille skitsoaffektiivista häiriötä sairastaville potilaille ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta
Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Koska INVEGA-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, näiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta.

Munuaisten vajaatoiminta
Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) suositeltu aloitusannos on 3 mg kerran vuorokaudessa. Annostusta voidaan suurentaa 6 mg:aan kerran päivässä kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella.

Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 10–50 ml/min) suositeltu INVEGA-aloitusannos on 3 mg joka toinen päivä. Annostusta voidaan suurentaa tasolle 3 mg kerran vuorokaudessa kliinisen uudelleenarvioinnin perusteella. Koska INVEGA-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, valmisteen käyttöä näiden potilaiden hoitoon ei suositella.

Pediatriset potilaat
Skitsofrenia: Suositeltu INVEGA-aloitusannos vähintään 15-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoitoon on 3 mg kerran vuorokaudessa aamuisin otettuna.

Alle 51 kg:n painoiset nuoret: suurin suositeltu INVEGA-vuorokausiannos on 6 mg.

Vähintään 51 kg:n painoiset nuoret: suurin suositeltu INVEGA-vuorokausiannos on 12 mg.

Jos annostusta on aiheellista muuttaa, sen voi tehdä vasta potilaan yksilöllisen tarpeen kliinisen uudelleenarvioinnin jälkeen. Jos annoksen suurentaminen on aiheellista, se suositellaan toteuttamaan 3 mg/vrk annoslisäyksin ja annoslisäysten välillä pitää yleensä olla vähintään 5 vuorokautta. INVEGA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12–14-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annossuosituksia ei voida antaa. Ei ole asianmukaista käyttää INVEGA-valmistetta alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Skitsoaffektiivinen häiriö: INVEGA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12–17 vuoden ikäisten potilaiden skitsoaffektiivisen häiriön hoidossa ei ole tutkittu eikä varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää INVEGA-valmistetta alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Muut erityisryhmät
INVEGA-annoksen muuttaminen sukupuolen, rodun tai tupakointitaustan perusteella ei ole tarpeen.

Antotapa
INVEGA otetaan suun kautta. Se on nieltävä kokonaisena nesteen kanssa eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata. Vaikuttava aine on liukenemattoman tablettikuoren sisällä ja tabletti on suunniteltu vapauttamaan lääkeaine säädellysti. Tablettikuori sekä ytimen liukenemattomat aineosat poistuvat elimistöstä eikä potilaan sen vuoksi tarvitse huolestua havaitessaan ulosteessaan jotakin tablettia muistuttavaa.

INVEGA pitää ottaa aina samalla tavoin ruokailun suhteen (ks. kohta 5.2). Potilasta neuvotaan ottamaan INVEGA aina paastotilassa tai aina aamiaisen yhteydessä eikä lääkkeen ottamista paastotilassa tai ruokailun yhteydessä saa vaihdella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, risperidonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Skitsoaffektiivista häiriötä sairastavia potilaita, joita hoidetaan paliperidonilla, tulee seurata huolellisesti maanisista depressiivisiksi muuttuvien oireiden varalta.

QT-aika
INVEGA-valmisteen määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään esiintyneen aiemmin QT-ajan pitenemistä sekä käytettäessä samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

Maligni neuroleptioireyhtymä
Malignia neuroleptioireyhtymää, jolle on luonteenomaista kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu, on ilmoitettu paliperidonin käytön yhteydessä. Kliinisenä merkkinä voi lisäksi ilmetä myoglobinuriaa (rabdomyolyysi) ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai merkkejä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös INVEGA-valmisteen, käyttö on lopetettava.

Tardiivi dyskinesia / ekstrapyramidaalioireet
Dopamiinireseptoriantagonistisia ominaisuuksia omaavien lääkkeiden käyttö on yhdistetty tardiivin dyskinesian kehittymiseen. Tardiiville dyskinesialle on ominaista erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Jos potilaalla ilmenee tardiivin dyskinesian oireita ja merkkejä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös INVEGA-valmisteen, käytön lopettamista on harkittava.

Hoidossa pitää olla varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä psykostimulantteja (esim. metyylifenidaattia) että paliperidonia, sillä toista tai kumpaakin lääkehoitoa säädettäessä voi ilmaantua ekstrapyramidaalioireita. Stimulanttihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.5).

Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia on raportoitu psykoosilääkkeiden, myös INVEGA-valmisteen, käytön yhteydessä. Agranulosytoosia on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000 potilaalla) valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Jos potilaalla on aiemmin ollut kliinisesti merkityksellisesti pieni veren valkosolumäärä tai lääkkeestä aiheutunut leukopenia/neutropenia, potilasta on seurattava muutamien ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja INVEGA-hoidon lopettamista on harkittava veren valkosolumäärän kliinisesti merkityksellisen vähenemiseen viittaavien ensimmäisten oireiden ilmaantuessa, kun potilaalla ei ole muita tällaista aiheuttavia tekijöitä. Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellistä neutropeniaa, potilasta on seurattava kuumeen ja

muiden infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja hoidettava heti, jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmaantuu. Jos potilaalla on vaikea-asteinen neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 1 x 10^9/l), INVEGA-hoito on lopetettava ja veren valkosolumäärää on seurattava potilaan toipumiseen saakka.

Hyperglykemia ja diabetes mellitus
Paliperidonihoidon aikana on raportoitu hyperglykemiaa, diabetes mellitusta ja aiemmin puhjenneen diabeteksen pahenemista. Joissakin tapauksissa on raportoitu aiempaa painon nousua, joka saattaa olla altistava tekijä. Tähän on raportoitu liittyneen hyvin harvoin ketoasidoosia ja harvoin diabeettinen kooma. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvien ohjeistojen mukaisesti. Atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten INVEGA-valmisteella, hoitoa saavia potilaita on seurattava hyperglykemian oireiden (esim. polydipsian, polyurian, polyfagian ja heikotuksen) havaitsemiseksi ja diabetes mellitusta sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikkenemisen havaitsemiseksi.

Painon nousu
INVEGA-hoidon yhteydessä on raportoitu huomattavaa painon nousua. Painoa on seurattava säännöllisesti.

Hyperprolaktinemia
Kudosviljelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida solujen kasvua ihmisen rintarauhaskasvaimissa. Vaikka kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei vielä ole osoitettu tällä olevan selkeää yhteyttä psykoosilääkkeiden käyttöön, hoidossa suositellaan noudattamaan varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin ollut tämän suhteen olennaisia sairauksia. Paliperidonin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on mahdollisesti prolaktiiniriippuvaisia kasvaimia.

Ortostaattinen hypotensio
Paliperidoni saattaa aiheuttaa joillekin potilaille ortostaattista hypotensiota alfareseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi. INVEGA-valmisteella tehdyistä kolmesta 6 viikon mittaisesta lumelääkekontrolloidusta kiinteällä annoksella (3 mg, 6 mg, 9 mg ja 12 mg) toteutetusta kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella INVEGA-hoitoa saaneista potilaista 2,5 % ilmoitti ortostaattisen hypotension esiintymisestä verrattuna 0,8 %:iin lumelääkehoitoa saaneista. INVEGA-valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai -iskemia, johtumishäiriö), aivoverisuonisairautta, tai jos potilaalla on alhaiselle verenpaineelle altistava tila (esim. nestehukka ja hypovolemia).

Kouristuskohtaukset
INVEGA-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on muu kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

Ruoansulatuskanavan tukkeuman mahdollisuus
Koska INVEGA-tabletti ei muotoudu eikä juurikaan muuta muotoaan ruoansulatuskanavassa, INVEGA-valmistetta ei tavallisesti saa antaa potilaille, joilla on ennestään ruoansulatuskanavan vaikea ahtauma (sairauden tai hoidon vuoksi) tai joilla on dysfagia tai huomattavia vaikeuksia niellä tabletteja. Harvinaisissa tapauksissa potilailla, joilla on todettu kuroumia, on ilmoitettu ahtaumaoireita muotoutumattomien depotvalmisteiden käytön yhteydessä. Koska kyseessä on lääkeainetta säädellysti vapauttava lääkemuoto, INVEGA-valmistetta tulee antaa ainoastaan potilaille, jotka kykenevät nielemään tabletin kokonaisena.

Läpikulkuaikaa ruoansulatuskanavassa nopeuttavat sairaudet
Tilat, joissa ruoansulatuskanavan sisällön läpikulkuaika nopeutuu, esim. sellaisten sairauksien yhteydessä, joihin liittyy voimakasta kroonista ripulia, voivat johtaa paliperidonin imeytymisen vähenemiseen.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman paliperidonipitoisuus suurenee munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja sen vuoksi joidenkin potilaiden annosta voi olla syytä muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, ei ole tietoja. Paliperidonia ei tule antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

Maksan vajaatoiminta
Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista (Child-Pugh-luokka C) ei ole tietoja. Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia annetaan näille potilaille.

Iäkkäät dementiapotilaat
INVEGA-valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Risperidonista saadun käyttökokemuksen katsotaan soveltuvan myös paliperidoniin.

Kokonaiskuolleisuus
Meta-analyysi 17 kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta osoitti, että muilla atyyppisillä psykoosilääkkeillä, kuten risperidonilla, aripipratsolilla, olantsapiinilla ja ketiapiinilla, hoidettujen iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuusriski oli suurentunut verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Risperidonihoitoa saaneiden kuolleisuus oli 4 % verrattuna 3,1 %:iin lumelääkehoitoa saaneista.

Aivoverisuoniin kohdistuvat haittavaikutukset
Eräiden atyyppisten psykoosilääkkeiden, kuten risperidonin, aripipratsolin ja olantsapiinin, on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverenkiertoon liittyvien haittavaikutusten vaaran noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen vaaran mekanismia ei tunneta. INVEGA-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä dementiapotilaita, joilla on aivohalvauksen vaaratekijöitä.

Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia
Lääkärin tulee punnita vaaroja hyötyihin nähden määrätessään INVEGA-valmistetta Parkinsonin tautia tai Lewyn kappale -dementiaa sairastaville, koska kummallakin potilasryhmällä malignin neuroleptioireyhtymän vaara ja herkkyys psykoosilääkkeille saattaa olla lisääntynyt. Tämä lisääntynyt herkkyys voi ilmetä sekavuutena, turtuneisuutena, kehon asennon epävakautena ja siitä aiheutuvina toistuvina kaatumisina sekä ekstrapyramidaalioireina.

Priapismi
Alfareseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden (mukaan lukien risperidoni) on ilmoitettu aiheuttavan priapismia. Myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa myös paliperidonin, joka on risperidonin aktiivinen metaboliitti, on ilmoitettu aiheuttaneen priapismia. Potilaita on kehotettava hakeutumaan kiireellisesti hoitoon, jos priapismin oireet eivät häviä 3–4 tunnin kuluessa.

Kehon lämpötilan säätely
Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä INVEGA-valmistetta potilaalle, joka altistuu elimistön ydinlämpötilan nousua edistäville olosuhteille, joita ovat esim. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen lääkitys antikolinergisesti vaikuttavilla lääkeaineilla, tai altistuminen nestehukalle.

Laskimoveritulppa
Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein myötävaikuttavia laskimoveritulpan riskitekijöitä ja siksi kaikki mahdolliset laskimoveritulpan riskitekijät on selvitettävä ennen INVEGA-hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Antiemeettinen vaikutus
Prekliinisissä tutkimuksissa paliperidonilla havaittiin antiemeettinen vaikutus. Jos tällainen vaikutus esiintyy ihmisellä, se saattaa peittää tiettyjen lääkkeiden yliannoksen tai joidenkin sairauksien, kuten suolitukoksen, Reyen oireyhtymän ja aivokasvaimen, oireet ja merkit.

Pediatriset potilaat
INVEGA-valmisteen sedatiivista vaikutusta pitää tässä potilasryhmässä seurata tarkoin. INVEGA-valmisteen antoajankohdan muuttaminen saattaa vähentää potilaalle aiheutuvaa sedatiivista vaikutusta.

Koska pitkittynyt hyperprolaktinemia saattaa vaikuttaa nuorten kasvuun ja sukupuoliseen kypsymiseen, endokrinologisen tilan säännöllistä kliinistä arviointia pitää harkita. Tähän pitää sisältyä pituuden ja painon mittaaminen, sukupuolisen kypsymisen arviointi, kuukautistoiminnan sekä muiden mahdollisten prolaktiiniin liittyvien vaikutusten seuranta.

INVEGA-hoidon aikana pitää tutkia säännöllisesti myös ekstrapyramidaalioireet ja muut liikehäiriöt.

Erityiset annossuositukset pediatrisille potilaille, ks. kohta 4.2.

IFIS-oireyhtymä
Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavilla lääkkeillä, kuten INVEGA-valmisteella hoitoa saaneilla potilailla on havaittu kaihileikkauksen aikana IFIS-oireyhtymää (intraoperative floppy iris syndrome eli pienen pupillin syndrooman variantti) (ks. kohta 4.8).

IFIS saattaa lisätä silmäkomplikaatioriskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytöstä parhaillaan tai aiemmin on kerrottava silmäleikkauksen tekevälle kirurgille ennen leikkausta. Alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön lopettamisen mahdollista hyötyä ennen kaihileikkausta ei ole varmistettu ja se on siten arvioitava psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta aiheutuviin riskeihin nähden.

Apuaineet
Laktoosisisältö *(koskee vain 3 mg:n tabletteja)*
Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natriumsisältö
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä INVEGA-valmistetta samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden, esim. ryhmän IA rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, disopyramidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, sotaloli), joidenkin antihistamiinien, joidenkin muiden psykoosilääkkeiden ja joidenkin malarialääkkeiden (esim. meflokiini) kanssa.

INVEGA-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin
Paliperidonin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sytokromi P-450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Tutkimukset *in vitro* osoittavat, että paliperidoni ei indusoi CYP1A2-entsyymin aktiivisuutta.

Paliperidonin ensisijaisten keskushermostovaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8) INVEGA-valmistetta on käytettävä varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (esim. anksiolyytit, useimmat psykoosilääkkeet, unilääkkeet, opiaatit jne.) tai alkoholin kanssa.

Paliperidoni saattaa toimia levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutuksen vastavaikuttajana. Jos tämä lääkeyhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, etenkin loppuvaiheen Parkinsonin taudissa, kustakin lääkkeestä on määrättävä pienin tehokas annos.

Koska INVEGA voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4), saatetaan havaita additiivinen vaikutus käytettäessä sitä yhdessä muiden ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muut psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet) kanssa.

Varovaisuutta suositellaan, jos paliperidonia annetaan yhdessä sellaisten muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä (fentiatsiinit ja butyrofenonit, klotsapiini, trisykliset masennuslääkkeet ja serotoniinin takaisinoton estäjät, tramadoli, meflokiini jne.).

INVEGA-valmisteen ja litiumin yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta farmakokineettinen yhteisvaikutus on epätodennäköinen.

Kerran vuorokaudessa otettava INVEGA 12 mg samanaikaisesti valproaattidepottablettien (500 mg – 2 000 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei vaikuttanut valproaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. INVEGA-valmisteen samanaikainen käyttö valproaattidepottablettien kanssa suurensi altistusta paliperidonille (katso alla).

Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset INVEGA-valmisteeseen
Tutkimukset *in vitro* osoittavat, että CYP2D6 ja CYP3A4 saattavat osallistua vähäisessä määrin paliperidonin metaboliaan, mutta tutkimuksista *in vitro* ja *in vivo* ei saatu viitteitä siitä, että näillä isoentsyymeillä olisi merkittävää osuutta paliperidonin metaboliassa. Annettaessa INVEGA-valmistetta samanaikaisesti voimakkaan CYP2D6-estäjän, paroksetiinin, kanssa kliinisesti merkittävää vaikutusta paliperidonin farmakokinetiikkaan ei havaittu. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että paliperidoni on P-glykoproteiinin substraatti (P-gp:n substraatti).

Kerran päivässä annosteltavan INVEGA-valmisteen samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa karbamatsepiinin annoksella 200 mg kahdesti päivässä aiheutti noin 37 %:n laskun paliperidonin keskimääräisissä vakaan tilan C_{max}- ja AUC-arvoissa. Lasku johtuu merkittävältä osin paliperidonin munuaispuhdistuman kasvusta 35 %:lla, mikä todennäköisesti johtuu karbamatsepiinin munuaisen P-gp:tä indusoivasta vaikutuksesta. Pieni muutos muuttumattomana virtsaan erittyneen lääkeaineen määrässä viittaa vain vähäiseen vaikutukseen paliperidonin CYP-metaboliaan tai biologiseen hyötyosuuteen karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Suuremmat karbamatsepiiniannokset saattavat laskea paliperidonin pitoisuutta plasmassa enemmän. Karbamatsepiinihoidon aloittamisen yhteydessä INVEGA-valmisteen annostus tulee tarkistaa ja tarvittaessa annosta nostaa. Kun karbamatsepiinihoito lopetetaan, INVEGA-valmisteen annostus tulee myös tarkistaa ja annosta tarvittaessa laskea. Indusoiva vaikutus saavuttaa huippunsa 2–3 viikossa ja vaikutus vähenee ja loppuu vastaavan ajan kuluessa lääkkeen lopettamisesta. Muut indusoivat lääkevalmisteet tai rohdokset, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat vaikuttaa paliperidoniin samalla tavoin.

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat ruoansulatuskanavan sisällön läpikulkuaikaan, (esim. metoklopramidi) voivat vaikuttaa paliperidonin imeytymiseen.

INVEGA 12 mg:n kerta-annos samanaikaisesti valproaattidepottablettien (kaksi 500 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa) kanssa suurensi paliperidonin C_{max}- ja AUC-arvoja noin 50 %. INVEGA-annoksen pienentämistä on syytä harkita kliinisesti arvioiden, kun INVEGA-valmistetta käytetään samanaikaisesti valproaatin kanssa.

INVEGA-valmisteen samanaikainen käyttö risperidonin kanssa
INVEGA-valmisteen samanaikaista käyttöä suun kautta otettavan risperidonin kanssa ei suositella, koska paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti ja näiden kahden lääkkeiden yhdistäminen saattaa johtaa lisääntyneeseen altistukseen paliperidonille.

INVEGA-valmisteen samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa
Psykostimulanttien (esim. metyylifenidaatin) käytöstä yhdistelmänä paliperidonin kanssa voi aiheutua ekstrapyramidaalioireita, kun joko toista tai kumpaakin lääkehoitoa muutetaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat
Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paliperidonin käytöstä raskaana oleville naisille.

Paliperidoni ei ollut eläinkokeissa teratogeeninen, mutta muuntyyppistä reproduktiivista toksisuutta havaittiin (ks. kohta 5.3). Psykoosilääkkeille (myös paliperidonille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti. INVEGA-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos lääkkeen käytön lopettaminen raskauden aikana on tarpeen, sitä ei tule tehdä äkillisesti.

Imetys
Paliperidoni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että hoitoannoksina imettävälle äidille annetusta lääkkeestä aiheutuu todennäköisesti vaikutuksia imetettävälle lapselle. INVEGA-valmistetta ei tule käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys
Non-kliinisissä tutkimuksissa ei todettu olennaisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paliperidonilla saattaa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska hermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Potilasta on siksi kehotettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes hänen yksilöllinen herkkyytensä INVEGA-valmisteelle tiedetään.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset
Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, unettomuus, sedaatio/uneliaisuus, parkinsonismi, akatisia, takykardia, vapina, dystonia, ylähengitystieinfektiot, ahdistuneisuus, huimaus, painon nousu, pahoinvointi, agitaatio, ummetus, oksentelu, väsymys, masennus, ruoansulatushäiriöt, ripuli, suun kuivuminen, hammassärky, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, korkea verenpaine, astenia, selkäkipu, QT-ajan pidentyminen ja yskä.

Haittavaikutuksia, jotka vaikuttivat annosriippuvaisilta, olivat päänsärky, sedaatio/uneliaisuus, parkinsonismi, akatisia, takykardia, dystonia, huimaus, vapina, ylähengitystieinfektiot, ruoansulatushäiriöt ja tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

Skitsoaffektiivisen häiriön tutkimuksissa suuremmalla osalla niistä INVEGA-annosryhmän potilaista, jotka saivat samanaikaisesti hoitoa masennuslääkkeillä tai mielialan tasaajilla, esiintyi haittavaikutuksia verrattuna INVEGA-monoterapiaa saaneisiin.

Haittavaikutustaulukko
Seuraavassa esitetään kaikki aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen paliperidonin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on arvioitu

INVEGA-valmisteella tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: *hyvin yleinen* (≥ 1/10), *yleinen* (≥ 1/100, < 1/10), *melko harvinainen* (≥ 1/1 000, < 1/100), *harvinainen* (≥ 1/10 000, < 1/1 000), *hyvin harvinainen* (< 1/10 000) ja *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutus**				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen	**Yleinen**	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**	**Tuntematon**
Infektiot		keuhkoputki-tulehdus, ylähengitystie-infektio, sinuiitti, virtsatieinfektio, influenssa	pneumonia, hengitystie-infektio, kystiitti, korvatulehdus, tonsilliitti	silmätulehdus, kynsisilsa, selluliitti, akarodermatiitti	
Veri ja imukudos			vähentynyt veren valkosolumäärä, trombosytopenia, anemia, pienentynyt hematokriitti	agranulosytoosi[c], neutropenia, lisääntynyt eosinofiilimäärä	
Immuuni-järjestelmä				anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	
Umpieritys			hyperprolakti-nemia[a]	antidiureettisen hormonin epäasian-mukainen eritys[c], glukoosin esiintyminen virtsassa	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, painon lasku, ruokahalun heikkeneminen	diabetes mellitus[d], hyperglykemia, suurentunut vyötärön ympärysmitta, anoreksia, suurentunut veren triglyseridi-pitoisuus	vesimyrkytystila, diabeettinen ketoasidoosi[c], hypoglykemia, polydipsia, suurentunut veren kolesteroli-pitoisuus	hyper-insulinemia
Psyykkiset häiriöt	unetto-muus[e]	mania, agitaatio, masennus, ahdistuneisuus	unihäiriöt, sekavuustila, heikentynyt sukupuolivietti, anorgasmia, hermostuneisuus, painajaiset	katatonia, unissakävely, tunnetilojen latistuminen[c]	
Hermosto	parkinso-nismi[b], akatisia[b], sedaatio/ uneli-aisuus, päänsärky	dystonia[b], huimaus, pakkoliikkeet[b], vapina[b]	tardiivi dyskinesia, kouristukset[e], pyörtyminen, psykomotorinen yliaktiivisuus, asentohuimaus, keskittymiskyvyn häiriöt, dysartria, makuaistin häiriöt, hypestesia, parestesiat	maligni neurolepti-oireyhtymä, aivoiskemia, reagoimattomuus ärsykkeisiin[c], tajunnanmenetys, alentunut tajunnantaso[c], diabeettinen kooma[c], tasapainon häiriöt, koordinaatio-kyvyn häiriöt, pään vapina[c]	
Silmät		näön sumeneminen	valonarkuus, sidekalvo-tulehdus, kuivat silmät	glaukooma, silmien liikehäiriö[c], silmien pyöritys[c], lisääntynyt kyynelnesteen eritys, silmien verekkyys	

Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus (vertigo), tinnitus, korvakipu		
Sydän		eteis-kammiokatkos, johtumishäiriöt, QT-ajan pidentyminen, bradykardia, takykardia	sinusarytmia, EKG-poikkeamat, sydämentykytys	eteisvärinä, pystyasennon provosoima takykardia[c]	
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio, korkea verenpaine	matala verenpaine	keuhkoembolia, laskimo-tromboosi, iskemia, punastelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nenän tukkoisuus	hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto	uniapnea-oireyhtymä, hyperventilaatio, aspiraatio-keuhkokuume, hengitysteiden verentungos, dysfonia	keuhko-laskimo-verentungos
Ruoansulatus-elimistö		vatsakipu, epämukava tunne vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatus-häiriöt, suun kuivuminen, hammassärky	kielen turpoaminen, gastroenteriitti, dysfagia, ilmavaivat	haimatulehdus[c], suolitukos, ileus, ulosteen pidätys-kyvyttömyys, fekalooma[c], huulitulehdus	
Maksa ja sappi		suurentunut transaminaasi-pitoisuus	suurentunut gammaglutamyylitransferaasi-pitoisuus, suurentunut maksaentsyymi-pitoisuus	ikterus	
Iho ja ihonalainen kudos		kutina, ihottuma	urtikaria, alopesia, ekseema, akne	angioedeema, lääkeaine-ihottuma[c], hyperkeratoosi, kuiva iho, eryteema, ihon värinmuutos, seborrooinen ihotulehdus, hilse	
Luusto, lihakset ja sidekudos		tuki- ja liikuntaelimistön kipu, selkäkipu, nivelkipu	suurentunut veren kreatiinikinaasi-pitoisuus, lihasspasmit, nivelten jäykkyys, nivelten turpoaminen, lihasheikkous, niskakipu	rabdomyolyysi[c], asennon poikkeavuudet[c]	
Munuaiset ja virtsatiet			virtsankarkailu, pollakisuria, virtsaumpi, dysuria		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataali-kauteen liittyvät haitat				vastasyntyneen lääkeaine-vieroitusoire-yhtymä (ks. kohta 4.6)[c]	

Sukupuolielimet ja rinnat		amenorrea	erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, kuukautishäiriöt[e], maidonvuoto, seksuaalinen toimintahäiriö, rintojen kipu, epämukava tunne rinnoissa	priapismi[c], kuukautisten viivästyminen[c], gynekomastia, rintojen turvotus, rintojen suureneminen[c], erite rinnoista, erite emättimestä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, voimattomuus, väsymys	kasvojen turvotus, turvotus[e], vilunväristykset, kohonnut ruumiinlämpö, poikkeava kävely, jano, rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, huonovointisuus	hypotermia[c], alentunut ruumiinlämpö[c], lääkevieroitus-oireyhtymä[c], kovettumat[c]	
Vammat ja myrkytykset			kaatuminen		

[a] Ks. Hyperprolaktinemia jäljempänä.
[b] Ks. Ekstrapyramidaalioireet jäljempänä.
[c] Ei havaittu INVEGA-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta havaittiin paliperidonin markkinoille tulon jälkeen.
[d] Diabetes mellitusta raportoitiin lumekontrolloiduissa pivotaalitutkimuksissa 0,05 %:lla INVEGA-hoitoa saaneista tutkimuspotilaista verrattuna 0 %:n esiintyvyyteen lumeryhmässä. Kokonaisilmaantuvuus kaikissa kliinisissä tutkimuksissa INVEGA-hoitoa saaneilla potilailla oli 0,14 %.
[e] **Unettomuus käsittää:** nukahtamisvaikeudet, katkonaisen unen. **Kouristukset käsittävät:** grand mal -kouristukset. **Turvotus käsittää:** yleistyneen turvotuksen, raajojen turvotuksen, kuoppaturvotuksen. **Kuukautishäiriöt käsittävät:** epäsäännölliset kuukautiset, harvoin esiintyvät kuukautiset.

Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset
Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti, joten näiden yhdisteiden (sekä suun kautta otettavien että injektiona annettavien lääkemuotojen) haittavaikutusprofiilit ovat toistensa kannalta olennaiset. Risperidonivalmisteiden käytön yhteydessä on havaittu edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia, ja niitä voidaan odottaa esiintyvän myös INVEGA-valmisteen käytön yhteydessä.
Psyykkiset häiriöt: unen aikainen syömishäiriö
Hermosto: aivoverisuonihäiriöt
Silmät: IFIS-oireyhtymä (leikkauksen yhteydessä)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: rahinat
Iho ja ihonalainen kudos: Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus
Ekstrapyramidaalioireet
Skitsofreniaan liittyneissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa lumelääkkeen ja INVEGA-valmisteen 3 mg:n ja 6 mg:n annosten välillä. Ekstrapyramidaalioireiden annosriippuvuus havaittiin INVEGA-valmisteen kahden suuremman annoksen (9 mg ja 12 mg) käytön yhteydessä. Skitsoaffektiiviseen häiriöön liittyneissä tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli kaikissa annosryhmissä suurempi kuin lumelääkkeellä ilman selkeää suhdetta annokseen.

Ekstrapyramidaalioireet käsittivät seuraavien termien yhdistetyn analyysin: parkinsonismi (mukaan lukien lisääntynyt syljeneritys, tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys, parkinsonismi, kuolaaminen, hammasratasjäykkyys, hidasliikkeisyys, hypokinesia, kasvojen ilmeettömyys, lihasten kireys, akinesia, niskan jäykkyys, lihasjäykkyys, parkinsonistinen kävely ja epänormaali otsakolmion refleksi, parkinsonistinen lepovapina), akatisia (mukaan lukien akatisia, levottomuus, hyperkinesia ja levottomat jalat -oireyhtymä), dyskinesia (dyskinesia, lihasten nykiminen, koreoatetoosi, atetoosi ja myoklonus), dystonia (mukaan lukien dystonia, lisääntynyt lihasjänteys, torticollis, tahattomat lihassupistukset, lihaskontraktuura, blefarospasmi, silmämunan antero-posteriorinen liike, kielen halvaus, kasvospasmi, laryngospasmi, myotonia, opistotonus, suunielun spasmi, pleurototonus,

kielikramppi ja leukalukko) ja vapina. On syytä huomioida, että mukaan on otettu suurempi kirjo oireita, joiden alkuperä ei välttämättä ole ekstrapyramidaalinen.

Painon nousu
Skitsofreniaan liittyneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin niiden potilaiden osuutta, joilla painon nousun kriteeri (≥ 7 % painosta) täyttyi, jolloin INVEGA-valmisteen 3 mg:n ja 6 mg:n annoksilla painon nousun esiintyvyyden havaittiin olevan samankaltainen lumelääkkeeseen nähden, kun taas INVEGA-valmisteen 9 mg:n ja 12 mg:n annoksilla painon nousun esiintyvyys oli suurempi kuin lumelääkkeellä.

Skitsoaffektiiviseen häiriöön liittyneissä kliinisissä tutkimuksissa suuremmalla osuudella INVEGA-hoitoa saaneista potilaista (5 %) paino lisääntyi vähintään 7 % verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (1 %). Tutkimuksessa, jossa tutkittiin kahta annosryhmää (ks. kohta 5.1), painon lisääntymistä vähintään 7 % esiintyi 3 %:lla pienemmän annoksen (3–6 mg) ryhmässä, 7 %:lla suuremman annoksen (9–12 mg) ryhmässä ja 1 %:lla lumelääkeryhmässä.

Hyperprolaktinemia
Skitsofreniaan liittyneissä kliinisissä tutkimuksissa INVEGA-valmisteen käytön yhteydessä havaittiin seerumin prolaktiinipitoisuuden nousua 67 %:lla potilaista. Prolaktiinipitoisuuden nousuun mahdollisesti viittaavia haittavaikutuksia (esim. amenorrea, maidonvuoto, kuukautishäiriöt, gynekomastia) ilmoitettiin kaikkiaan 2 %:lla potilaista. Seerumin prolaktiinipitoisuuden suurin keskimääräinen nousu havaittiin tavallisesti hoitopäivänä 15, mutta pitoisuus oli vielä tutkimuksen päättyessä lähtötilannetta suurempi.

Luokkavaikutukset
Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä voi esiintyä QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammiovärinää, kammioperäistä takykardiaa), äkillinen selittämätön kuolema, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia. Näiden esiintymistiheys on tuntematon.

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti. Tiedot risperidonin turvallisuudesta ovat olennaisia.

Iäkkäät potilaat
Iäkkäillä skitsofreniapotilailla tehdyssä tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli samankaltainen muilla tutkimuspotilailla havaittuun nähden. INVEGA-valmistetta ei ole tutkittu dementiaa sairastavilla iäkkäillä potilailla. Joillakin muilla atyyppisillä psykoosilääkkeillä tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa on ilmoitettu kuoleman vaaran ja aivoverisuonitapahtumien vaaran lisääntymistä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat
Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Yhdessä lyhytkestoisessa ja kahdessa pidempikestoisessa vähintään 12-vuotiailla skitsofreniaa sairastavilla nuorilla tehdyssä tutkimuksessa kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla on todettu. Haittavaikutusten esiintyvyys ja luonne oli INVEGA-hoitoa saaneiden nuorten skitsofreniapotilaiden yhdistetyssä potilasjoukossa (vähintään 12-vuotiaat, N = 545) samankaltainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta seuraavia haittavaikutuksia, joita raportoitiin yleisemmin INVEGA-hoitoa saavilla nuorilla kuin INVEGA-hoitoa saavilla aikuisilla (ja yleisemmin kuin lumelääkettä käytettäessä): sedaatiota/uneliaisuutta, parkinsonismia, painon nousua, ylähengitystieinfektioita, akatisiaa ja vapinaa raportoitiin nuorilla hyvin yleisesti (≥ 1/10); vatsakipua, maidonvuotoa, gynekomastiaa, aknea, dysartriaa, gastroenteriittiä, nenäverenvuotoa, korvatulehduksia, veren triglyseridipitoisuuden suurenemista ja kiertohuimausta (vertigoa) raportoitiin nuorilla yleisesti (≥ 1/100, < 1/10).

Ekstrapyramidaalioireet
Ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli lyhytkestoisessa, lumekontrolloidussa, vakioannoksilla toteutetussa nuorilla tehdyssä tutkimuksessa kaikkien INVEGA-annosten yhteydessä suurempi kuin lumelääkettä käytettäessä, ja ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyys oli suurempi suurempia annoksia käytettäessä. Ekstrapyramidaalioireet olivat kaikissa nuorilla tehdyissä tutkimuksissa kaikilla INVEGA-annoksilla nuorilla yleisempiä kuin aikuisilla.

Painon nousu
Lyhytkestoisessa, lumekontrolloidussa, vakioannoksilla toteutetussa nuorilla tehdyssä tutkimuksessa paino nousi ≥ 7 % suuremmalla prosenttiosuudella INVEGA-hoitoa saaneista potilaista (6–19 % riippuen annoksesta) verrattuna lumehoitoa saaneisiin tutkittaviin (2 %). Suhde annokseen ei ollut selkeä. 2 vuotta kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa INVEGA-hoitoa sekä kaksoissokkoutetun että avoimen tutkimuksen aikana saaneiden tutkittavien painon raportoitiin nousseen vain vähän (4,9 kg).

Nuorten painon nousua pitää arvioida suhteessa normaaliin kasvuodotukseen.

Prolaktiini
Suurentuneita prolaktiinipitoisuuksia seerumissa esiintyi skitsofreniaa sairastavilla nuorilla tehdyssä pisimmillään 2 vuotta kestäneessä avoimessa INVEGA-tutkimuksessa 48 %:lla tytöistä ja 60 %:lla pojista. Prolaktiinipitoisuuden suurenemiseen mahdollisesti viittaavia haittavaikutuksia (esim. kuukautisten puuttumista, maidonvuotoa, kuukautishäiriöitä, gynekomastiaa) raportoitiin kaikkiaan 9,3 %:lla tutkittavista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Odotettavissa olevat oireet ja merkit johtuvat yleensä paliperidonin tunnettujen farmakologisten vaikutusten, kuten uneliaisuuden, sedaation, takykardian, alhaisen verenpaineen, QT-ajan pitenemisen ja ekstrapyramidaalioireiden, ylikorostumisesta. Yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa ja kammiovärinää. Akuutin yliannostuksen yhteydessä on pidettävä mielessä mahdollisuus useiden lääkevalmisteiden osallisuudesta.

Hoitotarpeen ja potilaan toipumisen arvioinnissa on otettava huomioon lääkevalmisteen pitkävaikutteinen luonne. Paliperidonille ei ole erityistä vasta-ainetta. Yleisiä elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä on käytettävä. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoimina ja riittävä hapensaanti ja ventilaatio on varmistettava. Verenkiertoelimistön seuranta on aloitettava heti ja sen tulee käsittää jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Alhainen verenpaine ja verenkiertokollapsi on hoidettava asianmukaisin hoitotoimenpitein, kuten antamalla laskimoon nestettä ja/tai sympatomimeettisiä lääkeaineita. Lääkehiilen antamista yhdessä laksatiivin kanssa tulee harkita. Jos potilaalla ilmenee vaikeita ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergistä lääkitystä. Potilaan tilan huolellista seurantaa tulee jatkaa hänen toipumiseensa asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX13

INVEGA sisältää raseemisen seoksen (+)- ja (-)-paliperidonia.

Vaikutusmekanismi
Paliperidoni on monoamiinivaikutuksia selektiivisesti salpaava lääkeaine, jonka farmakologiset ominaisuudet ovat erilaiset perinteisiin neurolepteihin nähden. Paliperidoni sitoutuu voimakkaasti serotonergisiin 5-HT2-reseptoreihin ja dopaminergisiin D2-reseptoreihin. Paliperidoni salpaa myös alfa-1-adrenergisia reseptoreita ja vähäisemmässä määrin H1-histaminergisiä ja alfa-2-adrenergisia reseptoreita. Paliperidonin (+)- ja (-)-enantiomeerien farmakologinen vaikutus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen.

Paliperidoni ei sitoudu kolinergisiin reseptoreihin. Vaikka paliperidoni onkin voimakas D2-reseptoriantagonisti, jonka vaikutuksen uskotaan lievittävän skitsofrenian positiivisia oireita, se aiheuttaa vähäisemmässä määrin katalepsiaa ja heikentää motorisia toimintoja vähäisemmässä määrin kuin perinteiset neuroleptit. Vallitseva sentraalinen serotoniiniantagonismi saattaa vähentää paliperidonin alttiutta aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia.

Kliininen teho
Skitsofrenia
INVEGA-valmisteen tehoa skitsofrenian hoidossa selvitettiin kolmessa lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa 6 viikon mittaisessa monikeskustutkimuksessa potilailla, jotka täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Näissä kolmessa tutkimuksessa käytetyt INVEGA-annokset olivat erilaisia, ja ne olivat 3–15 mg kerran vuorokaudessa. Tehon ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin PANSS-kokonaispisteiden (Positive and Negative Syndrome Scale) pieneneminen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään. PANSS on validoitu, viidestä tekijästä koostuva moniosainen menetelmä, jolla arvioidaan positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatusten hajanaisuutta, hallitsematonta vihamielisyyttä/kiihtyneisyyttä sekä ahdistusta/masennusta. Kaikki tutkitut INVEGA-annokset erottuivat lumelääkeannoksesta päivänä 4 ($p < 0,05$). Ennalta määritettyjä toissijaisia päätetapahtumia olivat Personal and Social Performance (PSP) -asteikko ja Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) -asteikko. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa INVEGA-valmisteen pisteet olivat PSP- ja CGI-S-asteikoilla paremmat lumelääkkeeseen verrattuna. Teho arvioitiin myös laskemalla hoitovaste (määritelty PANSS-kokonaispisteiden pienenemisenä vähintään 30 %) toissijaisena päätetapahtumana.

Skitsofreniatutkimukset: Skitsofreniaoireita mittaavan PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispisteet - muutos lähtötilanteesta päätetilanteeseen (LOCF-analyysi) tutkimuksissa R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 ja R076477-SCH-305: Intent-to-Treat-analyysi					
	Lumelääke	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
LS-menetelmän ero (keskivirhe)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)			0,006		< 0,001
LS-menetelmän ero (keskivirhe)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)

R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)		< 0,001		< 0,001	
LS-menetelmän ero (keskivirhe)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa tilan paranemista. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa käytettiin vaikuttavaa vertailuvalmistetta (olantsapiinia 10 mg:n annoksina). LOCF = last observation carried forward. PANSS-asteikosta käytettiin 7-portaista (1−7) versiota. Tutkimuksessa R076477-SCH-305 oli mukana myös 15 mg:n annos, mutta sen tuloksia ei ole esitetty, koska se on suositeltua 12 mg:n vuorokausienimmäisannosta suurempi.

Skitsofreniatutkimukset: Vasteen saaneiden potilaiden osuus LOCF-päätetapahtuman yhteydessä Tutkimukset R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 ja R076477-SCH-305: Intent-to-Treat-analyysijoukko					
	Lumelääke	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Hoitovaste, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Ei hoitovastetta, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Hoitovaste, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Ei hoitovastetta, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Hoitovaste, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Ei hoitovastetta, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,001		< 0,001	

INVEGA oli tehon säilymisen arvioimiseen tähtäävässä pitkäaikaistutkimuksessa lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti tehokkaampi oireiden hallinnassa pitämisessä ja skitsofrenian uusiutumisen viivästyttämisessä. Kun potilaat olivat saaneet INVEGA-hoitoa (annoksilla 3−15 mg kerran vuorokaudessa) akuuttiin sairausjaksoon 6 viikon ajan ja sen jälkeen tilan vakiinnuttamiseksi vielä 8 viikon ajan, potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti joko jatkamaan INVEGA-hoitoa tai saamaan lumelääkehoitoa, kunnes skitsofrenian oireet uusiutuivat. Tutkimus keskeytettiin tehoon liittyvistä syistä ennen sen suunniteltua päättymistä ja INVEGA-valmistetta saaneilla potilailla relapsiin kulunut aika oli merkitsevästi pitempi kuin lumelääkehoitoa saaneilla (p = 0,0053).

Skitsoaffektiivinen häiriö

INVEGA-valmisteen tehoa skitsoaffektiivisen häiriön psykoottisten tai maanisten oireiden akuuttiin hoitoon selvitettiin kahdessa lumelääkekontrolloidussa, 6 viikon mittaisessa tutkimuksessa ei-iäkkäillä aikuisilla. Tutkitut potilaat 1) täyttivät skitsoaffektiivisen häiriön DSM-IV-kriteerit, mikä varmistettiin SCID-haastatteluilla, 2) heidän PANSS-kokonaispisteensä olivat vähintään 60, ja 3) heillä oli huomattavia mielialaoireita (pisteet vähintään 16 Young Mania Rating Scale (YMRS) -asteikolla ja/tai Hamilton Rating Scale 21 for Depression (HAM-D-21) -asteikolla). Tutkittavissa oli sekä skitsoaffektiivisen häiriön kaksisuuntaista että depressiivistä tyyppiä sairastavia potilaita. Yhdessä tutkimuksessa tehoa arvioitiin 211 potilaalla, jotka saivat joustavat annokset INVEGA-valmistetta (3 mg – 12 mg kerran vuorokaudessa). Toisessa tutkimuksessa tehoa arvioitiin 203 potilaalla, joille annettiin toista kahdesta INVEGA-annoksesta: 6 mg, joka voitiin pienentää 3 mg:aan (n = 105) tai 12 mg, joka voitiin pienentää 9 mg:aan (n = 98) kerran vuorokaudessa. Molemmissa tutkimuksissa oli potilaita, jotka saivat INVEGA-valmistetta joko monoterapiana tai lisälääkkeenä mielialantasaajien

ja/tai masennuslääkkeiden kanssa. Annokset annettiin aamulla aterioista riippumatta. Teho arvioitiin PANSS-menetelmällä.

Sekä joustavan annoksen INVEGA-ryhmä (annos 3–12 mg/vuorokausi, keskimääräinen annos 8,6 mg/vuorokausi) että suuren annoksen INVEGA-ryhmä kahden annostason tutkimuksesta (12 mg/vuorokausi, joka voitiin pienentää 9 mg:aan/vuorokausi) olivat kumpikin lumelääkettä saaneita parempia PANSS-asteikolla mitattuna viikolla 6. Kahden annostason tutkimuksen pienen annoksen ryhmä (6 mg/vuorokausi, joka voitiin pienentää 3 mg:aan/vuorokausi) ei poikennut merkittävästi lumelääkeryhmästä PANSS-asteikolla mitattuna. Vain muutamat potilaat saivat 3 mg:n annosta kummassakin tutkimuksessa, eikä tämän annoksen tehoa voitu osoittaa. Tilastollisesti parempia maniaoireiden lievenemisiä havaittiin YMRS-asteikolla (toissijainen tehon mittari) mitattuna joustavan annoksen tutkimuksen potilailla ja toisen tutkimuksen suuren INVEGA-annoksen ryhmässä.

Kun otetaan huomioon kummankin tutkimuksen tulokset yhdessä (poolatut tutkimustiedot), INVEGA lievensi skitsoaffektiivisen häiriön psykoottisia ja maanisia oireita päätetilanteessa suhteessa lumelääkkeeseen, kun sitä annettiin joko monoterapiana tai yhdessä mielialantasaajien tai masennuslääkkeiden kanssa. Kuitenkin havaittu kokonaisvaikutus PANSS- ja YMRS-asteikoilla oli suurempi monoterapiassa kuin käytettynä yhdessä mielialantasaajien tai masennuslääkkeiden kanssa. INVEGA ei tehonnut samanaikaista mielialantasaaja- ja masennuslääkehoitoa saavien potilaiden psykoottisiin oireisiin, mutta tämä potilasryhmä oli pieni (30 vasteen saanutta paliperidoniryhmässä ja 20 vasteen saanutta lumelääkeryhmässä). Lisäksi tutkimuksessa SCA-3001 teho psykoottisiin oireisiin (PANSS-asteikolla mitattuna) Intent-To-Treat-joukossa oli selkeästi heikompi eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, jotka saivat samanaikaisesti mielialantasaajia tai masennuslääkkeitä tai molempia. INVEGA-valmisteen tehoa masennusoireisiin ei osoitettu näissä tutkimuksissa, mutta se on osoitettu paliperidonin depotinjektiolääkemuodolla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa (kuvattu jäljempänä tässä kohdassa).

Alaryhmien potilasjoukkojen tarkastelu ei paljastanut eroja hoitovasteessa sukupuolen, iän tai maantieteellisen alueen perusteella. Rotuun perustuvien erojen tarkasteluun ei ollut riittävästi tietoja. Tehoa arvioitiin myös laskemalla hoitovaste (määriteltynä PANSS-kokonaispisteiden pienenemisenä vähintään 30 % ja CGI-C-pisteiksi ≤ 2) toissijaisena päätetapahtumana.

Skitsoaffektiiviseen häiriöön liittyvät tutkimukset: Ensisijainen tehoparametri, PANSS-asteikon kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta tutkimuksissa R076477-SCA-3001 ja R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat -analyysijoukko				
	Lumelääke	INVEGA Pieni annos (3–6 mg)	INVEGA Suuri annos (9–12 mg)	INVEGA Joustava annos (3–12 mg)
R076477-SCA-3001	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)		0,187	0,003	
LS-menetelmän ero (keskivirhe)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N = 93)			(N = 211)
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)				< 0,001
LS-menetelmän ero (keskivirhe)				-13,5 (2,63)

Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa tilan paranemista. LOCF = last observation carried forward.

Skitsoaffektiiviseen häiriöön liittyvät tutkimukset: Toissijainen tehoparametri, hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus LOCF-päätetapahtumassa: Tutkimukset R076477-SCA-3001 ja R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat-analyysijoukko				
	Lumelääke	INVEGA Pieni annos (3–6 mg)	INVEGA Suuri annos (9–12 mg)	INVEGA Joustava annos (3–12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Hoitovaste, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Ei hoitovastetta, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Hoitovaste, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Ei hoitovastetta, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)	--			0,046
Hoitovaste määritelty PANSS-kokonaispisteiden pienenemisenä lähtötilanteesta vähintään 30 % ja CGI-C-pisteinä ≤ 2				

Tehon säilymisen arviointiin suunnitellussa pitkäaikaistutkimuksessa paliperidonin depotinjektiolääkemuoto piti oireet hallinnassa ja viivästytti skitsoaffektiivisen häiriön psykoottisten, maanisten ja masennusoireiden uusiutumista huomattavasti tehokkaammin verrattuna lumelääkkeeseen. Kun potilaat olivat saaneet akuuttiin psykoottiseen tai mielialahäiriöön tuloksekasta hoitoa 13 viikon ajan ja heidän tilaansa vakautettiin vielä 12 lisäviikon ajan paliperidonin depotinjektiolääkemuodolla (50–150 mg:n annoksilla), potilaat satunnaistettiin tutkimuksen 15 kuukautta kestävään kaksoissokkoutettuun relapsin estojaksoon, jossa he joko jatkoivat hoitoa paliperidonin depotinjektiolääkemuodolla tai saivat lumelääkettä, kunnes skitsoaffektiivisen häiriön oireet uusiutuivat. Tutkimuksessa osoitettiin, että aika relapsiin oli paliperidonin depotinjektiolääkemuotoa saaneilla potilailla huomattavasti pidempi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin ($p < 0,001$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset INVEGA-valmisteen käytöstä skitsoaffektiivisen häiriön hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

INVEGA-valmisteen tehoa 12–14-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoitoon ei ole varmistettu.

INVEGA-valmisteen tehoa nuorille skitsofreniaa sairastaville tutkittaville (INVEGA N = 149, lumelääke N = 51) tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 6 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa koeasetelmana oli käyttää painonmukaisia 1,5–12 mg/vrk suuruisia vakioannoksia. Tutkittavat olivat iältään 12–17-vuotiaita ja täyttivät skitsofrenian DSM-IV-kriteerit. Tehoa arvioitiin PANSS-asteikolla. Tässä tutkimuksessa osoitettiin INVEGA-valmisteen teho nuorista skitsofreniaa sairastavista potilaista koostuvassa keskisuurta annosta käyttäneessä ryhmässä. Toissijaisessa annosanalyysissä osoitettiin kerran vuorokaudessa otettujen 3 mg:n, 6 mg:n ja 12 mg:n annosten teho.

Nuorten skitsofreniaan liittyvä tutkimus: R076477-PSZ-3001: Vakioannoksilla toteutettu 6 viikkoa kestänyt lumekontrolloitu Intent-to-Treat-analyysijoukko. LOCF-päätetapahtuman muutos lähtötilanteesta				
	Lumelääke N = 51	INVEGA Pieni annos 1,5 mg N = 54	INVEGA Keskisuuri annos 3 tai 6 mg* N = 48	INVEGA Suuri annos 6 tai 12 mg** N = 47
PANSS-pisteiden muutos				
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)		0,508	0,006	0,086
LS-menetelmän ero (keskivirhe)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Vasteen saaneiden analyysi				
Vasteen saaneet, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Ei vastetta saaneet, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-arvo (lumelääkkeeseen verrattuna)		0,479	0,001	0,043
Hoitovaste määritelty PANSS-kokonaispisteiden pienenemisenä ≥ 20 % lähtötilanteesta Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa paranemista. LOCF = last observation carried forward.				

*Keskisuuren annoksen ryhmä: 3 mg, jos tutkittavan paino < 51 kg; 6 mg, jos tutkittavan paino ≥ 51 kg
**Suuren annoksen ryhmä: 6 mg, jos tutkittavan paino < 51 kg; 12 mg, jos tutkittavan paino ≥ 51 kg

INVEGA-valmisteen tehoa tutkittiin nuorille (vähintään 12-vuotiaille) skitsofreniaa sairastaville tutkittaville joustavalla annosvälillä 3–9 mg/vrk annettuna (INVEGA N = 112, aripipratsoli N = 114) myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 8 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu akuutti vaihe ja 18 viikkoa kestänyt sokkoutettu ylläpitovaihe. PANSS-kokonaispisteiden muutokset lähtötilanteesta viikkoon 8 ja viikkoon 26 mennessä olivat numeerisesti samankaltaisia INVEGA- ja aripipratsolihoitoa saaneissa ryhmissä. Lisäksi ero niiden potilaiden prosenttiosuudessa, joiden PANSS-kokonaispisteet olivat parantuneet ≥ 20 % viikolla 26, oli näiden kahden hoitoryhmän välillä numeerisesti samankaltainen.

Nuorten skitsofreniaan liittyvä tutkimus: R076477-PSZ-3003: Joustavalla annostuksella toteutettu 26 viikkoa kestänyt aktiivisella vertailuaineella kontrolloitu Intent-to-Treat-analyysijoukko. LOCF-päätetapahtuman muutos lähtötilanteesta		
	INVEGA 3–9 mg N = 112	Aripipratsoli 5–15 mg N = 114
PANSS-pisteiden muutos, 8 viikon akuuttivaiheen päätetapahtuma		
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-arvo (aripipratsoliin verrattuna)	0,935	
LS-menetelmän ero (keskivirhe)	0,1 (1,83)	
PANSS-pisteiden muutos, 26 viikon päätetapahtuma		
Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Muutoksen keskiarvo (keskihajonta)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-arvo (aripipratsoliin verrattuna)	0,877	
LS-menetelmän ero (keskivirhe)	-0,3 (2,20)	

Vasteen saaneiden analyysi, 26 viikon päätetapahtuma Vasteen saaneet, n (%) Ei vastetta saaneet, n (%) P-arvo (aripipratsoliin verrattuna)	 86 (76,8) 26 (23,2) 0,444	 93 (81,6) 21 (18,4)
Hoitovaste määritelty PANSS-kokonaispisteiden pienenemisenä ≥ 20 % lähtötilanteesta Huom: Pisteiden negatiivinen muutos osoittaa paranemista. LOCF = last observation carried forward.		

5.2 Farmakokinetiikka

Paliperidonin farmakokinetiikka on INVEGA-depottablettien ottamisen jälkeen annosriippuvainen suositelluilla kliinisillä annoksilla.

Imeytyminen
Kerta-annoksen jälkeen INVEGA vapauttaa lääkeainetta vähitellen, jolloin plasman paliperidonipitoisuus suurenee tasaisesti ja huippupitoisuus (Cmax) saavutetaan noin 24 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Otettaessa INVEGA-valmistetta kerran vuorokaudessa vakaan tilan paliperidonipitoisuus saavutetaan useimmilla potilailla 4–5 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Paliperidoni on risperidonin aktiivinen metaboliitti. INVEGA-valmisteen lääkeaineen vapauttamiseen liittyvien ominaisuuksien ansiosta huippupitoisuuden ja pienimmän pitoisuuden välinen vaihtelu on hyvin vähäistä verrattuna risperidonia sisältäneellä lääkeaineen heti vapauttavalla lääkemuodolla havaittuun vaihteluun (vaihteluindeksi 38 % verrattuna 125 %:iin).

Paliperidonin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on INVEGA-valmisteen ottamisen jälkeen 28 % (90 %:n luottamusväli: 23–33 %).

Paliperidoni-depottablettien ottaminen vakioidun runsasrasvaisen/-kalorisen aterian yhteydessä suurentaa paliperidonin huippupitoisuutta ja AUC-arvoa jopa 50–60 prosentilla verrattuna valmisteen ottamiseen paastotilassa.

Jakautuminen
Paliperidoni jakautuu nopeasti. Näennäinen jakautumistilavuus on 487 l. Plasman proteiineihin sitoutuu 74 % paliperidonista. Se sitoutuu ensisijaisesti happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin.

Biotransformaatio ja eliminaatio
Kun ^{14}C-paliperidonin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa lääkemuotoa annettiin suun kautta 1 mg:n kerta-annoksena, viikon kuluttua annosta virtsaan oli erittynyt muuttumattomana aineena 59 % annoksesta, mikä osoittaa, ettei paliperidoni metaboloidu tehokkaasti maksan kautta. Noin 80 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin virtsasta ja 11 % ulosteista. Neljä metaboliareittiä on tunnistettu *in vivo*, joista jokainen vastasi enintään 6,5 % annoksesta. Nämä olivat dealkylaatio, hydroksylaatio, dehydrogenaatio ja bentsisoksatsoliketjun katkaiseminen. Vaikka tutkimukset *in vitro* viittasivatkin siihen, että CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat paliperidonin metaboliaan, näyttöä ei ole saatu *in vivo*, että näiden isoentsyymien osuus paliperidonin metaboliassa olisi merkittävä. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet havaittavaa eroa paliperidonin näennäisessä puhdistumassa INVEGA-valmisteen annon jälkeen nopeasti tai hitaasti CYP2D6-substraatteja metaboloivien välillä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittivat, ettei paliperidoni estä merkittävästi sytokromi P450 -isoentsyymien, kuten CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5, kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa. Paliperidonin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 23 tuntia.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että paliperidoni on P-gp:n substraatti ja suurina pitoisuuksina P-gp:n heikko estäjä. Tietoja *in vivo* ei ole eikä tämän kliinistä merkitystä tiedetä.

Maksan vajaatoiminta
Paliperidoni ei metaboloidu maksassa huomattavassa määrin. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) potilailla tehdyssä tutkimuksessa vapaan paliperidonin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia kuin terveillä koehenkilöillä. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista (Child-Pugh-luokka C) ei ole tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta
Paliperidonin eliminaatio väheni munuaisten toiminnan heiketessä. Paliperidonin kokonaispuhdistuma oli pienentynyt 32 % lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 50–80 ml/min), 64 % kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 71 % vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Paliperidonin terminaalisen eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli 24 tuntia lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 40 tuntia kohtalaista ja 51 tuntia vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna 23 tuntiin koehenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min).

Iäkkäät potilaat
Iäkkäillä koehenkilöillä (65-vuotiailla ja vanhemmilla, n = 26) tehdystä farmakokineettisestä tutkimuksesta saadut tiedot viittasivat siihen, että vakaassa tilassa paliperidonin näennäinen puhdistuma oli INVEGA-valmisteen ottamisen jälkeen 20 % pienempi muihin aikuisiin (18–45-vuotiaat, n = 28) verrattuna. Skitsofreniapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissa ei havaittu ikään liittyviä vaikutuksia ikään liittyvän vähentyneen kreatiniinipuhdistuman oikaisemisen jälkeen.

Nuoret
Systeeminen altistus paliperidonille oli nuorilla (vähintään 15-vuotiailla) tutkittavilla verrannollinen aikuisiin nähden. Alle 51 kg:n painoisten nuorten altistuksen havaittiin olevan 23 % suurempi kuin vähintään 51 kg:n painoisten nuorten. Ikä ei ollut ainoa altistukseen paliperidonille vaikuttanut tekijä.

Rotu
Populaatiofarmakokineettisessä analyysissa ei tullut esiin näyttöä rotuun liittyvistä eroista paliperidonin farmakokinetiikassa INVEGA-valmisteen ottamisen jälkeen.

Sukupuoli
Paliperidonin näennäinen puhdistuma on INVEGA-valmisteen ottamisen jälkeen naisilla noin 19 % pienempi miehiin verrattuna. Tämä ero selittyy paljolti rasvattoman kudoksen ja kreatiniinipuhdistuman eroilla miesten ja naisten välillä.

Tupakointi
Ihmisen maksaentsyymeillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella paliperidoni ei ole CYP1A2-substraatti eikä tupakoinnin siten oleteta vaikuttavan paliperidonin farmakokinetiikkaan. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti paliperidonin altistuksen olevan tupakoijilla hieman pienempi kuin tupakoimattomilla. Tällä erolla ei kuitenkaan todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyt tutkimukset toistettujen paliperidoniannosten toksisuudesta viittasivat pääasiassa farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon sekä rintarauhasiin ja sukuelimiin kohdistuviin prolaktiinivälitteisiin vaikutuksiin. Paliperidoni ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Rotilla tehty lisääntymistutkimus toteutettiin risperidonilla, joka muuttuu huomattavassa määrin paliperidoniksi rotalla ja ihmisellä, ja siinä havaittiin syntymäpainon alenemista ja jälkeläisten eloonjäämisen vähenemistä. Muut dopamiiniantagonistit ovat tiineille eläimille annettuna aiheuttaneet haitallisia vaikutuksia jälkeläisten oppimiseen ja motoriseen kehitykseen. Paliperidoni ei osoittautunut genotoksiseksi tehdyssä koesarjassa. Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suun kautta annetulla risperidonilla havaittiin aivolisäkkeen adenooman (hiirillä), haiman adenooman (rotilla) ja maitorauhasen adenooman (molemmilla lajeilla) esiintyvyyden lisääntymistä. Nämä kasvaimet voivat liittyä pitkäkestoiseen dopamiini-D2-reseptoriantagonismiin ja

hyperprolaktinemiaan. Näiden jyrsijöillä todettujen löydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

Rotilla tehdyssä 7 viikkoa kestäneessä nuorille aiheutuvaa toksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa annettiin paliperidonia suun kautta annoksiin 2,5 mg/kg/vrk saakka, joka vastaa suunnilleen kliinistä altistusta AUC:n perusteella, eikä vaikutuksia kasvuun, sukupuoliseen kypsymiseen ja lisääntymissuoritukseen havaittu. Paliperidoni ei annoksiin 2,5 mg/kg/vrk saakka annettuna haitannut urosten neurobehavioraalista kehitystä. Naarailla havaittiin annoksista 2,5 mg/kg/vrk vaikutuksia oppimiseen ja muistiin. Tällaista vaikutusta ei havaittu hoidon lopettamisen jälkeen. Koirilla tehdyssä 40 viikkoa kestäneessä nuorille aiheutuvaa toksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa suun kautta annetulla risperidonilla (joka muuntuu suuressa määrin paliperidoniksi) havaittiin suun kautta annoksiin 5 mg/kg/vrk saakka annettuna vaikutuksia sukupuoliseen kypsymiseen, pitkien luiden kasvuun ja reisiluun luuntiheyteen, kun altistus oli AUC:n perusteella kolminkertainen kliiniseen altistukseen nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

3 mg
Tabletin ydin
Polyetyleenioksidi 200K
Natriumkloridi
Povidoni (K29-32)
Steariinihappo
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Polyetyleenioksidi 7000K
Punainen rautaoksidi (E172)
Hydroksietyyliselluloosa
Polyetyleeniglykoli 3350
Selluloosa-asetaatti

Päällyste
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini
Karnaubavaha

Painomuste
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Hypromelloosi

6 mg
Tabletin ydin
Polyetyleenioksidi 200K
Natriumkloridi
Povidoni (K29-32)
Steariinihappo
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Polyetyleenioksidi 7000K
Punainen rautaoksidi (E172)
Hydroksietyyliselluloosa

Polyetyleeniglykoli 3350
Selluloosa-asetaatti

Päällyste
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Polyetyleeniglykoli 400
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Karnaubavaha

Painomuste
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Hypromelloosi

9 mg
Tabletin ydin
Polyetyleenioksidi 200K
Natriumkloridi
Povidoni (K29-32)
Steariinihappo
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Polyetyleenioksidi 7000K
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Hydroksietyyliselluloosa
Polyetyleeniglykoli 3350
Selluloosa-asetaatti

Päällyste
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Polyetyleeniglykoli 400
Punainen rautaoksidi (E172)
Karnaubavaha

Painomuste
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Hypromelloosi

12 mg
Tabletin ydin
Polyetyleenioksidi 200K
Natriumkloridi
Povidoni (K29-32)
Steariinihappo
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Polyetyleenioksidi 7000K
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Hydroksietyyliselluloosa
Polyetyleeniglykoli 3350
Selluloosa-asetaatti

Päällyste
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Polyetyleeniglykoli 400
Keltainen rautaoksidi (E172)
Karnaubavaha

Painomuste
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tablettipurkki: Säilytä alle 30 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tablettipurkki:
Valkoinen foliosinetöity HDPE-purkki, jossa polypropeeninen lapsiturvallinen suljin. Jokaisessa purkissa on kaksi 1 g:n silikonidioksidia sisältävää kuivausainegeelipussia (pussi on elintarvikekäyttöön hyväksyttyä polyetyleeniä).
Pakkauskoot: 30 ja 350 depottablettia.

Läpipainopakkaukset:
Polyklooritrifluorieteenillä (PCTFE) / alumiinilla laminoitu polyvinyylikloridinen (PVC) läpipainokerros.
Pakkauskoot: 14, 28, 30, 49, 56 ja 98 depottablettia.

tai

Polyklooritrifluorieteenillä (PCTFE) / alumiinilla laminoitu valkoinen polyvinyylikloridinen (PVC) läpipainokerros.
Pakkauskoot: 14, 28, 30, 49, 56 ja 98 depottablettia.

tai

Orientoituneesta polyamidista (OPA), alumiinista ja polyvinyylikloridista (PVC) / alumiinista valmistettu lapsiturvallinen läpipainopakkaus.
Pakkauskoot: 14, 28, 49, 56 ja 98 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. toukokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS PVC-PCTFE-/ALUMIINILÄPIPAINOPAKKAUKSELLE (valkoiset ja kirkkaat läpipainopakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVEGA 3 mg depottabletit
INVEGA 6 mg depottabletit
INVEGA 9 mg depottabletit
INVEGA 12 mg depottabletit

paliperidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 3 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 6 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 9 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 12 mg paliperidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

3 mg:n tabletit
Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 depottablettia
28 depottablettia
30 depottablettia
49 depottablettia
56 depottablettia
98 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, jakaa eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

14 depottablettia - EU/1/07/395/069 - VALKOINEN

28 depottablettia - EU/1/07/395/026 - VALKOINEN
30 depottablettia - EU/1/07/395/027 - VALKOINEN
49 depottablettia - EU/1/07/395/028 - VALKOINEN
56 depottablettia - EU/1/07/395/029 - VALKOINEN
98 depottablettia - EU/1/07/395/030 - VALKOINEN

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

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

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

7 JA 10 TABLETIN PVC-PTFE-/ALU-LÄPIPAINOPAKKAUS (valkoiset ja kirkkaat läpipainopakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVEGA 3 mg depottabletit
INVEGA 6 mg depottabletit
INVEGA 9 mg depottabletit
INVEGA 12 mg depottabletit

paliperidoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS OPA-ALUMIINI-PVC-/ALUMIINILÄPIPAINOPAKKAUKSELLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVEGA 3 mg depottabletit
INVEGA 6 mg depottabletit
INVEGA 9 mg depottabletit
INVEGA 12 mg depottabletit

paliperidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 3 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 6 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 9 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 12 mg paliperidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

3 mg:n tabletit
Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 depottablettia
28 depottablettia
49 depottablettia
56 depottablettia
98 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, jakaa eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

7 TABLETIN OPA-ALU-PVC-/ALU-LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVEGA 3 mg depottabletit
INVEGA 6 mg depottabletit
INVEGA 9 mg depottabletit
INVEGA 12 mg depottabletit

paliperidoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TABLETTIPURKIN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVEGA 3 mg depottabletit
INVEGA 6 mg depottabletit
INVEGA 9 mg depottabletit
INVEGA 12 mg depottabletit

paliperidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 3 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 6 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 9 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 12 mg paliperidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

3 mg:n tabletit
Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
350 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, jakaa eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC.
Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TABLETTIPURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVEGA 3 mg depottabletit
INVEGA 6 mg depottabletit
INVEGA 9 mg depottabletit
INVEGA 12 mg depottabletit

paliperidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 3 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 6 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 9 mg paliperidonia.
Yksi depottabletti sisältää 12 mg paliperidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

3 mg:n tabletit
Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
350 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, jakaa eikä murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC.
Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

INVEGA 3 mg depottabletit
INVEGA 6 mg depottabletit
INVEGA 9 mg depottabletit
INVEGA 12 mg depottabletit

paliperidoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä INVEGA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat INVEGA-valmistetta
3. Miten INVEGA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. INVEGA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä INVEGA on ja mihin sitä käytetään

INVEGA sisältää vaikuttavana aineena paliperidonia, joka kuuluu psykoosilääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään.

INVEGA-valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 15-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoitoon.

Skitsofrenia on psykiatrinen häiriö, jonka oireita ovat esimerkiksi äänien kuuleminen, näkö- ja tuntoharhat, harhauskomukset, epätavallinen epäluuloisuus, eristäytyminen, epäjohdonmukainen puhe ja käyttäytymisen ja tunteiden latistuminen. Skitsofreniaa sairastavat voivat olla myös masentuneita, ahdistuneita, jännittyneitä tai tuntea syyllisyyttä.

INVEGA-valmistetta käytetään myös aikuisten skitsoaffektiivisen häiriön hoitoon.

Skitsoaffektiivinen häiriö on mielenterveyden häiriö, jossa henkilöllä on (edellä lueteltuja) skitsofreniaoireita sekä lisäksi mielialahäiriöoireita (voimakas hilpeyden tunne, surullisuus, levottomuus, hajamielisyys, unettomuus, puheliaisuus, mielenkiinnon menettäminen arkiaskareisiin, nukkuminen liian paljon tai liian vähän, syöminen liian paljon tai liian vähän sekä toistuvat itsemurha-ajatukset).

INVEGA voi vähentää sairautesi oireita ja estää oireita uusiutumasta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat INVEGA-valmistetta

Älä ota INVEGA-valmistetta
- jos olet allerginen paliperidonille, risperidonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat INVEGA-valmistetta.

- Skitsoaffektiivista häiriötä sairastavia potilaita, joita hoidetaan tällä lääkkeellä, tulee seurata huolellisesti maanisista masennusoireisiin tapahtuvien muutosten varalta
- Tätä lääkettä ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Dementiaa sairastavilla iäkkäillä potilailla, jotka saavat hoitoa muilla samankaltaisilla lääkkeillä, saattaa olla suurentunut aivohalvauksen tai kuoleman vaara (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos sairastat Parkinsonin tautia tai dementiaa
- jos sinulla on joskus todettu sairaus, jonka oireita ovat korkea kuume ja lihasten jäykkyys (tunnetaan nimellä maligni neuroleptioireyhtymä)
- jos sinulla on joskus ilmennyt kielen tai kasvojen tahattomia liikkeitä (tardiivia dyskinesiaa). Sinun on hyvä tietää, että nämä voivat olla tämäntyyppisten lääkkeiden aiheuttamia tiloja.
- jos tiedät, että sinulla on aiemmin ollut veren valkosolujen vähyyttä (joka on saattanut liittyä muiden lääkkeiden käyttöön)
- jos sinulla on diabetes tai alttius diabetekseen sairastumiseen
- jos sinulla on sydänsairaus tai saat sydänsairauteesi hoitoa, joka lisää alttiutta alhaiseen verenpaineeseen
- jos sairastat epilepsiaa
- jos sinulla on nielemiseen, mahaan tai suolistoon liittyvä sairaus, joka vaikeuttaa nielemistäsi tai heikentää suolistosi toimintaa
- jos sinulla on sairaus, johon liittyy ripulia
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla ilmenee pitkittyneitä ja/tai kivuliaita erektioita
- jos sinulla esiintyy häiriöitä kehon lämpötilan säätelyssä tai ruumiinlämmön kohoamista
- jos veresi prolaktiinihormonin pitoisuus on poikkeavan suuri tai jos sinulla on mahdollisesti prolaktiiniriippuvainen kasvain
- jos sinulla tai perheenjäsenelläsi on ollut veritulppia, koska psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt veritulppien muodostumista.

Jos sinulla on jokin näistä sairauksista, keskustele lääkärin kanssa, koska hän saattaa päättää muuttaa annostasi tai seurata tilaasi jonkin aikaa.

Koska INVEGA-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu hyvin harvoin infektioiden torjumiseen tarvittavien tiettyjen veren valkosolujen vaarallisen vähäisiä määriä, lääkäri saattaa määrittää veresi valkosolumäärän.

INVEGA saattaa aiheuttaa painon nousua. Huomattava painon nousu saattaa olla terveydelle haitallista. Painoasi seurataan säännöllisesti.

Koska INVEGA-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu sokeritaudin (diabetes mellitus) puhkeamista tai aiemmin puhjenneen sokeritaudin pahenemista, lääkärisi seuraa korkeisiin verensokeriarvoihin viittaavia oireita. Jos potilaalla on ennestään sokeritauti, verensokeriarvoja seurataan säännöllisesti.

Silmän keskiosassa oleva musta alue (mustuainen eli pupilli) ei ehkä laajene riittävästi silmän mykiön samentuman (kaihin) vuoksi tehtävän leikkauksen aikana. Myös silmän värillinen osa (värikalvo eli iiris) saattaa muuttua leikkauksen aikana veltoksi, mikä saattaa aiheuttaa silmävaurion. Jos sinulle suunnitellaan silmäleikkausta, kerro silmälääkärille, että käytät tätä lääkettä.

Lapset ja nuoret
INVEGA-valmistetta ei ole tarkoitettu lasten ja alle 15-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoitoon.

INVEGA-valmistetta ei ole tarkoitettu lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten skitsoaffektiivisen häiriön hoitoon.

INVEGA ei ole tarkoitettu näiden hoitoon, koska sen turvallisuutta ja tehoa näiden ikäryhmien potilaille ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja INVEGA
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.
Kun tätä lääkettä otetaan tiettyjen sydämen rytmiä säätelevien sydänlääkkeiden kanssa tai joidenkin muuntyyppisten lääkkeiden, kuten antihistamiinien, malarialääkkeiden tai muiden psykoosilääkkeiden, kanssa, saattaa esiintyä sydämen sähköisen toiminnan poikkeavuuksia.

Koska tämä lääke vaikuttaa lähinnä aivoihin, muista aivoihin vaikuttavista lääkkeistä (tai alkoholista) voi aiheutua yhteisvaikutuksia aivojen toimintaan kohdistuvien lisävaikutusten vuoksi.

Koska tämä lääke voi alentaa verenpainetta, sen käytössä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen.

Tämä lääke voi heikentää Parkinsonin taudin ja levottomat jalat -oireyhtymän hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. levodopan) vaikutusta.

Tämän lääkkeen vaikutukset saattavat muuttua, jos otat suolen liikkeiden nopeuteen vaikuttavia lääkkeitä (esim. metoklopramidia).

Tämän lääkkeen annoksen pienentämistä on syytä harkita, kun sitä käytetään yhdessä valproaatin kanssa.

Suun kautta otettavan risperidonin käyttöä tämän lääkkeen kanssa ei suositella, koska näiden kahden lääkkeen yhdistelmäkäyttö saattaa lisätä haittavaikutuksia.

INVEGA-valmisteen käytössä yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät keskushermoston aktiivisuutta (psykostimulantit, kuten metyylifenidaatti), pitää olla varovainen.

INVEGA alkoholin kanssa
Alkoholin käyttöä on vältettävä tämän lääkkeen käytön aikana.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, ellei siitä ole keskusteltu lääkärisi kanssa. Jos äiti on käyttänyt paliperidonia raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esim. vapinaa, lihasten jäykkyyttä tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.
Et saa imettää tämän lääkkeen käytön aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tämän lääkkeen käytön aikana saattaa esiintyä huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Tämä on huomioitava tilanteissa, jotka edellyttävät täyttä vireystasoa, esim. autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

INVEGA 3 mg depottabletit sisältävät laktoosia
Tämän lääkkeen 3 mg:n depottabletit sisältävät laktoosia, joka on eräs sokerilaji. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

INVEGA sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten INVEGA-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut.

Käyttö aikuisille
Suositeltu annos aikuisille on 6 mg aamuisin kerran vuorokaudessa. Lääkärisi saattaa suurentaa tai pienentää annostasi siten, että annos on 3 mg – 12 mg kerran vuorokaudessa skitsofrenian hoitoon ja 6 mg – 12 mg kerran vuorokaudessa skitsoaffektiivisen häiriön hoitoon. Tämä riippuu siitä, miten hyvin lääke tehoaa.

Käyttö nuorille
Suositeltu aloitusannos vähintään 15-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoitoon on 3 mg aamuisin kerran vuorokaudessa.

Vähintään 51 kg:n painoisten nuorten annos voidaan suurentaa 6–12 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Alle 51 kg:n painoisten nuorten annos voidaan suurentaa 6 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Lääkäri päättää, kuinka suuri annos sinun pitää ottaa. Annoksen koko riippuu siitä, miten hyvin lääke tehoaa.

Miten ja milloin INVEGA otetaan
Tämä lääke otetaan suun kautta ja niellään kokonaisena veden tai muun nesteen kanssa. Tablettia ei saa pureskella, jakaa eikä murskata.

Tätä lääkettä otetaan joka aamu aamiaisen yhteydessä tai ilman aamiaista, mutta samalla tavoin joka päivä. Älä vaihtele lääkkeen ottamista siten, että yhtenä päivänä otat lääkkeen aamiaisen yhteydessä ja seuraavana päivänä ilman aamiaista.

Vaikuttava aine, paliperidoni, liukenee tabletin nielemisen jälkeen ja tablettikuori poistuu elimistöstä ulosteen mukana.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä
Lääkäri voi säätää tämän lääkkeen annosta munuaisten toiminnan perusteella.

Iäkkäät potilaat
Lääkäri voi pienentää lääkeannostasi, jos munuaistesi toimintakyky on heikentynyt.

Jos otat enemmän INVEGA-valmistetta kuin sinun pitäisi
Ota heti yhteys lääkäriisi. Sinulla saattaa esiintyä uneliaisuutta, väsymystä, pakkoliikkeitä, vaikeuksia seisoa ja kävellä, alhaisesta verenpaineesta johtuvaa huimausta ja poikkeavuuksia sydämen sykkeessä.

Jos unohdat ottaa INVEGA-valmistetta
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota seuraava annoksesi lääkityksen unohtumista seuraavana päivänä. Jos unohdat ottaa kaksi tai useampia annoksia, ota yhteys lääkäriisi.

Jos lopetat INVEGA-valmisteen käytön
Älä lopeta tämän lääkkeen käyttämistä, sillä lääkkeen vaikutus häviää. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi ole niin määrännyt, koska oireesi saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on

- veritulppa erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat turvotus, kipu ja punoitus jaloissa), saattaa kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin, joissa se aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos havaitset jotain näistä oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- sinulla on dementia ja sinulla ilmenee äkillinen mielentilan muutos, tai äkillistä kasvojen, käsien tai jalkojen erityisesti toispuoleista heikkoutta tai puutumista, tai puheen epäselvyyttä, vaikka oireet kestäisivätkin vain lyhyen aikaa. Oireet voivat liittyä aivohalvaukseen.
- sinulla on kuumetta, lihasjäykkyyttä, hikoilua tai tajunnantason alenemista (maligniksi neuroleptioireyhtymäksi kutsuttu tila). Saatat tarvita välitöntä lääkärinhoitoa.
- olet mies ja sinulla on pitkittynyt tai kivulias erektio. Tätä tilaa kutsutaan priapismiksi. Saatat tarvita välitöntä lääkärinhoitoa.
- sinulla on kielen, suun tai kasvojen pakkoliikkeitä. Paliperidonihoito saattaa olla tarpeen lopettaa.
- vakava allerginen reaktio, jolle on luonteenomaista kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja toisinaan verenpaineen lasku (anafylaktisen reaktion oireita).

Hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä

- nukahtamisvaikeudet tai katkonainen uni
- parkinsonismi, johon saattaa liittyä liikkeiden hitautta tai liikkeiden toteuttamisen vaikeutumista, lihasten jäykkyyden tai kireyden tunnetta (jonka vuoksi liikkeet ovat nykiviä) ja toisinaan jopa tunne liikkeen pysähtymisestä, minkä jälkeen se taas jatkuu. Muita parkinsonismin oireita ovat hidas, laahustava kävely, lepovapina, lisääntynyt syljeneritys ja/tai kuolaaminen ja kasvojen ilmeettömyys.
- levottomuus
- unisuuden tai vireystilan heikkenemisen tunne
- päänsärky.

Yleisiä haittavaikutuksia: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- keuhkojen tulehdus (keuhkoputkitulehdus), flunssan oireet, nenän sivuonteloiden tulehdus, virtsatietulehdus, flunssaisuuden tunne
- painon nousu, ruokahalun lisääntyminen, painon lasku, ruokahalun heikentyminen
- kohonnut mieliala (mania), ärtyisyys, masennus, ahdistuneisuus
- dystonia, johon liittyy lihasten hidasta tai pitkäkestoista tahatonta supistelua. Dystoniaa voi esiintyä missä tahansa kehon osassa (ja se saattaa aiheuttaa asentojen poikkeavuuksia), mutta sitä esiintyy usein kasvojen lihaksissa, jolloin siitä aiheutuu silmien, suun, kielen tai leukojen poikkeavia liikkeitä.
- huimaus
- pakkoliikkeet, joihin liittyy tahattomia lihasten liikkeitä, jotka voivat olla toistuvia, spastisia tai vääntelehtiviä tai nykäyksiä
- vapina
- näön sumeneminen
- johtumishäiriöt sydämen ylä- ja alaosan välillä, sydämen johtumishäiriöt, QT-ajan pidentyminen, hidas sydämen syke, nopea sydämen syke
- matala verenpaine seisomaan noustaessa (jolloin osalla INVEGA-valmistetta käyttävistä potilaista saattaa esiintyä heikotusta, huimausta tai he saattavat pyörtyä noustessaan äkkiä istumaan tai seisomaan), korkea verenpaine
- kurkkukipu, yskä, nenän tukkoisuus
- vatsakipu, epämukava tunne vatsassa, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, hammassärky
- suurentuneet maksan transaminaasipitoisuudet veressä
- kutina, ihottuma

- luiden tai lihasten särky, selkäkipu, nivelkipu
- kuukautisten poisjääminen
- kuume, voimattomuus, väsymys (uupuneisuus).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- keuhkokuume, hengitystietulehdus, virtsarakon tulehdus, korvatulehdus, risatulehdus
- veren valkosolujen määrän väheneminen, verihiutaleiden (verenvuodon tyrehdyttäviä verisoluja) väheneminen, anemia, veren punasolumäärän väheneminen
- INVEGA voi suurentaa prolaktiini-nimisen hormonin pitoisuutta veressä, mikä voidaan todeta verikokeen avulla (tähän voi liittyä oireita tai se voi olla oireeton). Jos kohonneeseen prolaktiinipitoisuuteen liittyviä oireita ilmaantuu, niitä saattavat olla: (miehillä) rintojen turpoaminen, vaikeudet saada erektio tai ylläpitää sitä tai muut seksuaaliset toimintahäiriöt, (naisilla) epämukavat tuntemukset rinnoissa, maidonvuoto rinnoista, kuukautisten poisjääminen tai muut kuukautiskierron häiriöt.
- diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen, korkea verensokeriarvo, vyötärön ympärysmitan suureneminen, ruokahaluttomuus, josta aiheutuu aliravitsemusta ja laihtumista, suuret veren triglyseridipitoisuudet (rasvapitoisuudet)
- unihäiriöt, sekavuus, heikentynyt sukupuolinen halukkuus, kyvyttömyys saada orgasmi, hermostuneisuus, painajaiset
- tardiivi dyskinesia (nykäyksittäiset tai nykivät hallitsemattomat liikkeet kasvoissa, kielessä tai muissa kehon osissa). Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu kielen, suun tai kasvojen tahattomia rytmisiä liikkeitä. INVEGA-hoito saattaa olla tarpeen lopettaa.
- kouristukset, pyörtyminen, voimakas tarve liikuttaa jotakin kehon osaa, huimaus seistessä, keskittymiskyvyn häiriöt, puhevaikeudet, makuaistin häviäminen tai poikkeavuudet, ihon heikentyneet kipu- ja tuntoaistimukset, kihelmöinnin, pistelyn tai tunnottomuuden tunne ihossa
- silmien yliherkkyys valolle, silmätulehdus tai silmän verestys, kuivat silmät
- pyörimisen tunne (vertigo), korvien soiminen, korvakipu
- sydämen rytmihäiriöt, sydänsähkökäyrän (EKG:n) poikkeavuudet, lepattava tai jyskyttävä tunne rintakehässä (sydämentykytys)
- matala verenpaine
- hengästyneisyys, hengityksen vinkuminen, nenäverenvuoto
- kielen turpoaminen, maha- tai suolitulehdus, nielemisvaikeudet, runsaat ilmavaivat
- kohonnut veren GGT-arvo (gammaglutamyylitransferaasiksi kutsutun maksaentsyymin pitoisuus), suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus
- nokkosihottuma, hiustenlähtö, ekseema, akne
- suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (kreatiinikinaasi on lihaskudoksen hajoamisen yhteydessä toisinaan vapautuva entsyymi), lihaskrampit, nivelten jäykkyys, nivelten turpoaminen, lihasheikkous, niskakipu
- virtsankarkailu (virtsan pidätyskyvyttömyys), tiheä virtsaamistarve, virtsaumpi, kipu virtsatessa
- erektiohäiriöt, ejakulaatiohäiriöt
- kuukautisten poisjääminen tai kuukautiskierron häiriöt (naisilla), maidon eritys rinnoista, seksuaaliset toimintahäiriöt, rintojen kipu, epämukava tunne rinnoissa
- kasvojen, suun, silmien tai huulten turpoaminen, kehon, käsivarsien tai jalkojen turpoaminen
- vilunväristykset, kohonnut ruumiinlämpö
- kävelytavan muutokset
- janon tunne
- rintakipu, epämukava tunne rinnassa, huonovointisuus
- kaatumiset.

Harvinaisia haittavaikutuksia: saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- silmätulehdus, kynsisienitulehdus, ihotulehdus, punkkien aiheuttama ihotulehdus
- tulehduksia vastaan suojaavien tietyntyyppisten veren valkosolujen vaarallisen vähäinen määrä
- tulehduksia vastaan suojaavien veren valkosolujen määrän väheneminen, eosinofiilien (erääntyyppisiä veren valkosoluja) määrän lisääntyminen veressä

- vaikea-asteiset allergiset reaktiot, joille on tyypillistä kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengästyneisyys, kutina, ihottuma ja toisinaan verenpaineen lasku, allerginen reaktio
- sokerin esiintyminen virtsassa
- virtsan määrää säätelevän hormonin epäasianmukainen erittyminen
- huonossa hoitotasapainossa olevan diabeteksen hengenvaaralliset komplikaatiot
- vaarallisen runsas veden juominen, matalat verensokeriarvot, liiallinen veden juominen, suurentunut veren kolesterolipitoisuus
- unissakävely
- liikkumattomuus ja reagoimattomuus hereillä ollessa (katatonia)
- tunteiden puuttuminen
- maligni neuroleptioireyhtymä (sekavuus, alentunut tajunnantaso tai tajuttomuus, korkea kuume ja vaikea-asteinen lihasjäykkyys)
- tajunnanmenetys, tasapainohäiriöt, koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- aivoverisuonten häiriöt, huonossa hoitotasapainossa olevasta diabeteksesta aiheutuva kooma, reagoimattomuus ärsykkeisiin, matala tajunnantaso, pään vapina
- glaukooma (silmänpainetauti), lisääntynyt kyynelnesteen eritys, silmien punoitus, silmien liikehäiriöt, silmien pyöriminen
- eteisvärinä (tietyntyyppinen sydämen rytmihäiriö), nopea sydämen syke seisomaan noustaessa
- Veritulppa erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat turvotus, kipu ja punoitus jaloissa), saattaa kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin, joissa se aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos havaitset jotain näistä oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- hapenpuute joissakin kehon osissa (verenkierron heikkenemisen seurauksena), punastelu
- hengitysvaikeudet nukkumisen aikana (uniapnea), nopea, pinnallinen hengitys
- mahansisällön keuhkoihin hengittämisestä aiheutuva keuhkokuume, hengitysteiden verentungos, äänen häiriöt
- suolitukos, ulosteen pidätyskyvyttömyys, kova ummetus, suolen liikkeiden pysähtyminen, mikä aiheuttaa tukkeuman
- ihon ja silmien keltaisuus (ikterus)
- haimatulehdus
- vakavat allergiset reaktiot, joihin liittyy mahdollisesti kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia
- ihon paksuuntuminen, kuiva iho, ihon punoitus, ihon värinmuutos, ihon tai päänahan hilseilevä kutina, hilse
- lihassäikeiden hajoaminen ja lihaskipu (rabdomyolyysi), poikkeavat asennot
- priapismi (pitkittynyt erektio, joka saattaa vaatia kirurgista hoitoa)
- rintojen kehittyminen miehille, rintarauhasten laajentuminen, erite rinnoista, erite emättimestä
- kuukautisten viivästyminen, rintojen suureneminen
- hyvin matala ruumiinlämpö, ruumiinlämmön aleneminen
- lääkeainevieroitusoireyhtymä.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin
- keuhkojen verentungos
- suurentunut veren insuliinipitoisuus (insuliini on verensokeripitoisuutta säätelevä hormoni).

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu toisen, paliperidonin kanssa hyvin samankaltaisen, risperidoni lääkkeen käytön yhteydessä, joten niitä voidaan odottaa esiintyvän myös INVEGA-hoidon yhteydessä: unen aikainen syömishäiriö, muuntyyppiset aivoverisuonten häiriöt, rahinat keuhkoissa ja vaikea-asteinen tai henkeä uhkaava ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista ja joka voi alkaa suusta, nenästä, silmistä tai sukupuolielimistä ja näiden ympäriltä ja levitä muualle kehoon (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Lisäksi voi esiintyä silmiin liittyviä ongelmia kaihileikkauksen yhteydessä. Jos käytät INVEGA-valmistetta tai olet aiemmin käyttänyt sitä, IFIS-oireyhtymäksi kutsutun tilan kehittyminen kaihileikkauksen aikana on mahdollista. Jos sinulle on tehtävä kaihileikkaus, kerro silmälääkärille, että käytät tai olet käyttänyt tätä lääkettä.

Muita haittavaikutuksia nuorilla
Nuorilla yleensä esiintyneet haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla lukuun ottamatta seuraavia yleisemmin esiintyneitä haittavaikutuksia:

- unisuuden tunne tai vireystilan heikkeneminen
- parkinsonismi, johon saattaa liittyä liikkeiden hitautta tai liikkeiden toteuttamisen vaikeutumista, lihasten jäykkyyden tai kireyden tunnetta (jonka vuoksi liikkeet ovat nykiviä) ja toisinaan jopa tunne liikkeen pysähtymisestä, minkä jälkeen se taas jatkuu. Muita parkinsonismin oireita ovat hidas laahustava kävely, lepovapina, lisääntynyt syljeneritys ja/tai kuolaaminen sekä kasvojen ilmeettömyys
- painon nousu
- flunssan oireet
- levottomuus
- vapina
- mahakipu
- tytöillä maidonvuoto rinnoista
- pojilla rintojen turpoaminen
- akne
- puhevaikeudet
- maha- tai suolistoinfektio
- nenäverenvuoto
- korvatulehdus
- korkea veren triglyseridi- eli rasvapitoisuus
- pyörimisen tunne (vertigo).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. INVEGA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa/tablettipurkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tablettipurkki: Säilytä alle 30 °C. Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä INVEGA sisältää
Vaikuttava aine on paliperidoni.
Yksi INVEGA 3 mg:n depottabletti sisältää 3 mg paliperidonia.
Yksi INVEGA 6 mg:n depottabletti sisältää 6 mg paliperidonia.
Yksi INVEGA 9 mg:n depottabletti sisältää 9 mg paliperidonia.
Yksi INVEGA 12 mg:n depottabletti sisältää 12 mg paliperidonia.

Muut aineet ovat:
Päällystetyn tabletin ydin:
Polyetyleenioksidi 200K
Natriumkloridi
Povidoni (K29-32)
Steariinihappo
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 3 mg:n ja 12 mg:n tableteissa)
Polyetyleenioksidi 7000K
Punainen rautaoksidi (E172)
Hydroksietyylisellulosa
Polyetyleeniglykoli 3350
Selluloosa-asetaatti
Musta rautaoksidi (E172) (vain 9 mg:n tableteissa)

Värillinen päällyste:
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Polyetyleeniglykoli 400 (vain 6 mg:n, 9 mg:n ja 12 mg:n tableteissa)
Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 6 mg:n ja 12 mg:n tableteissa)
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 6 mg:n ja 9 mg:n tableteissa)
Laktoosimonohydraatti (vain 3 mg:n tableteissa)
Triasetiini (vain 3 mg:n tableteissa)
Karnaubavaha

Painomuste:
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Hypromelloosi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
INVEGA-depottabletit ovat kapselinmuotoisia. 3 mg:n depottabletit ovat valkoisia ja niissä on merkintä "PAL 3", 6 mg:n depottabletit ovat beigenvärisiä ja niissä on merkintä "PAL 6", 9 mg:n depottabletit ovat vaaleanpunaisia ja niissä on merkintä ”PAL 9” ja 12 mg:n depottabletit ovat tummankeltaisia ja niissä on merkintä ”PAL 12”. Kaikkia tablettivahvuuksia on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- Tablettipurkki: Tabletit on pakattu muovipurkkiin, jossa on lapsiturvallinen suljin. Yksi purkki sisältää joko 30 tablettia tai 350 tablettia. Tablettipurkit sisältävät kaksi silikonigeelipussia, jotka imevät kosteuden ja pitävät tabletit kuivina.
- Läpipainopakkaus: Tabletit ovat 14, 28, 30, 49, 56 ja 98 tablettia sisältävään kartonkikoteloon pakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.