

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 6 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 9 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg paliperidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta od 3 mg sadrži 13,2 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Troslojne bijele tablete oblika kapsule dužine 11 mm i promjera 5 mm s otisnutom oznakom „PAL 3”.
Troslojne tablete bež boje oblika kapsule dužine 11 mm i promjera 5 mm s otisnutom oznakom „PAL 6”.
Troslojne tablete roza boje oblika kapsule dužine 11 mm i promjera 5 mm s otisnutom oznakom „PAL 9”.
Troslojne žute tablete oblika kapsule dužine 11 mm i promjera 5 mm s otisnutom oznakom „PAL 12”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

INVEGA je indicirana za liječenje shizofrenije u odraslih i u adolescenata od 15 godina i starijih.
INVEGA je indicirana za liječenje shizoafektivnog poremećaja u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Shizofrenija (odrasli)

Preporučena doza lijeka INVEGA za liječenje shizofrenije u odraslih iznosi 6 mg jedanput dnevno, primijenjena ujutro. Titracija početne doze nije potrebna. Neki će bolesnici imati koristi od nižih ili viših doza unutar preporučenog raspona od 3 do 12 mg jedanput dnevno. Prilagodba doze, ukoliko je indicirana, može biti izvršena samo nakon kliničke procjene. U slučaju kada je indicirano povećanje doze, preporučeno je dozu povećavati za 3 mg dnevno i općenito u razdobljima dužim od 5 dana.

Shizoafektivni poremećaj (odrasli)

Preporučena doza lijeka INVEGA za liječenje shizoafektivnog poremećaja u odraslih iznosi 6 mg jedanput dnevno, primijenjeno ujutro. Titracija početne doze nije potrebna. Neki će bolesnici imati koristi od nižih ili viših doza unutar preporučenog raspona od 6 do 12 mg jedanput dnevno. Prilagodba

doze, ukoliko je indicirana, može biti izvršena samo nakon kliničke procjene. U slučaju kada je indicirano povećanje doze, preporučeno je povećavati dozu za 3 mg dnevno i općenito u razdobljima dužim od 4 dana.

Prijelaz na druge antipsihotičke lijekove

Ne postoje sustavno prikupljeni podaci koji se odnose specifično na bolesnike koji prelaze s lijeka INVEGA na druge antipsihotičke lijekove. Zbog različitih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih profila između antipsihotičkih lijekova, potreban je nadzor liječnika specijalista kad se prelazi na drugi antipsihotički lijek, koji se smatra medicinski opravdanim.

Stariji

Preporuke za doziranje za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (≥ 80 ml/min) jednake su kao za odrasle s normalnom bubrežnom funkcijom. Ipak, budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju možda će biti potrebna prilagodba doze sukladno statusu njihove bubrežne funkcije (vidjeti odjeljak niže, Oštećenje bubrega). Lijek INVEGA mora se primjenjivati uz oprez kod starijih dementnih bolesnika s faktorima rizika za pojavu moždanog udara (vidjeti dio 4.4). Nije istražena sigurnost i djelotvornost lijeka INVEGA kod bolesnika > 65 godina koji boluju od shizoafektivnog poremećaja.

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre prilagodbe doze nisu potrebne. Obzirom da INVEGA nije ispitana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre, preporučuje se oprez kod takvih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) preporučuje se početna doza od 3 mg jedanput dnevno. Doza se može povećati na 6 mg jedanput na dan ovisno o kliničkom odgovoru i toleranciji.

Kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 10 do < 50 ml/min) preporučuje se inicijalna doza lijeka INVEGA od 3 mg svaki drugi dan, koja se može povećati na 3 mg jednom dnevno nakon ponovne kliničke procjene. Budući da INVEGA nije ispitana u bolesnika s klirensom kreatinina ispod 10 ml/min, takvim se bolesnicima ne preporučuje uzimanje ovog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija: Preporučena početna doza lijeka INVEGA za liječenje shizofrenije u adolescenata od 15 godina i starijih je 3 mg jedanput na dan, primjenjeno ujutro.

Adolescenti težine < 51 kg: maksimalna preporučena dnevna doza lijeka INVEGA je 6 mg.

Adolescenti težine ≥ 51 kg: maksimalna preporučena dnevna doza lijeka INVEGA je 12 mg.

Prilagodba doze, ukoliko je indicirana, mora se provesti samo nakon ponovne kliničke procjene na temelju individualne potrebe bolesnika. Kada je indicirano povećanje doze, preporučeno je povećanje od 3 mg/dan te se, obično, mora provoditi u intervalima od 5 ili više dana. Sigurnost i djelotvornost lijeka INVEGA u liječenju shizofrenije u adolescenata dobi između 12 i 14 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali se preporuka za doziranje ne može dati. Nema relevantne primjene lijeka INVEGA u djece mlađe od 12 godina.

Shizoafektivni poremećaj: Sigurnost i djelotvornost lijeka INVEGA u liječenju shizoafektivnog poremećaja u bolesnika dobi 12 do 17 godina nije ispitivano ili ustanovljeno. Nema relevantne primjene lijeka INVEGA u djece mlađe od 12 godina.

Druge posebne populacije

Nema posebnih preporuka o prilagodbi doze lijeka INVEGA vezano uz spol, rasu ili pušački status.

Način primjene

INVEGA se primjenjuje peroralno. Mora ju se progutati cijelu uz tekućinu i ne smije se žvakati, lomiti niti drobiti. Djelatna tvar nalazi se unutar ovojnice koja se ne resorbira, a dizajnirana je za kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. Ovojnica tablete zajedno s netopivim sastojcima jezgre, eliminira se iz organizma; bolesnici se ne bi trebali zabrinuti ukoliko s vremena na vrijeme u stolici uoče nešto nalik na tabletu.

Uzimanje INVEGE treba biti standardizirano u odnosu na uzimanje hrane (vidjeti dio 5.2). Bolesnika je potrebno savjetovati da uvijek uzimaju lijek INVEGA ili na prazan želudac ili zajedno s doručkom, te da ne mijenjaju način uzimanja lijeka tj. da ga uzimaju ili na prazan želudac ili uz obrok.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, risperidon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici sa shizoafektivnim poremećajem koji se liječe paliperidonom trebaju se pažljivo nadzirati zbog moguće promjene simptoma od maničnih na depresivne.

QT interval

Potreban je oprez kad se INVEGA propisuje bolesnicima s poznatom bolešću srca i krvnih žila ili obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT.

Maligni neuroleptički sindrom

Maligni neuroleptički sindrom (MNS) karakteriziran hipertermijom, rigiditetom mišića, autonomnom nestabilnošću, promjenom stanja svijesti i povišenim vrijednostima serumske kreatin fosfokinaze, zabilježen je pri uzimanju paliperidona. Dodatni klinički znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdmiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ukoliko se kod bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na MNS, potrebno je prekinuti uzimanje svih antipsihotika, uključujući i INVEGU.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije, koja se očituje ritmičkim nevoljnim pokretima, pretežno jezika i/ili lica. Ukoliko se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti prekid uzimanja svih antipsihotika, uključujući i INVEGU.

U bolesnika koji istodobno uzimaju psihostimulans (npr. metilfenidat) i paliperidon potreban je oprez, jer se prilikom prilagodbe doziranja jednog ili oba lijeka mogu pojaviti ekstrapiramidni simptomi. Preporučeno je postupno ukidanje liječenja psihostimulansima (vidjeti dio 4.5).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza bile su prijavljene uz antipsihotike, uključujući i INVEGU. Tijekom postmarketinškog praćenja, agranulocitoza je bila prijavljena vrlo rijetko (< 1/10 000 bolesnika). Bolesnike s klinički značajnim sniženjem broja leukocita u povijesti bolesti ili leukopenijom/neutropenijom koja je izazvana lijekovima, treba pratiti tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a na prvi znak klinički značajnog pada leukocita, bez prisustva drugih uzročnih faktora, u obzir treba uzeti prestanak uzimanja INVEGE. Bolesnike s klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma ili znakova infekcije, te ih hitno liječiti u slučaju pojave takvih simptoma ili znakova. Bolesnici s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila < 1 x 10⁹/l) trebaju prestati uzimati INVEGU, te im je potrebno pratiti leukocite pratiti do opravka.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija već postojećeg dijabetesa prijavljeni su tijekom liječenja paliperidonom. U nekim slučajevima, prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što bi moglo biti predisponirajući čimbenik. Povezanost s ketoacidozom prijavljena je vrlo rijetko, a rijetko s dijabetičkom komom. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, sukladno uobičajenim smjernicama primjene antipsihotika. Bolesnike koji se liječe bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući INVEGU, treba pratiti zbog simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetes melitusom treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine

Značajno povećanje težine prijavljeno je pri uzimanju INVEGE. Težina se mora redovito kontrolirati.

Hiperprolaktinemija

Ispitivanja na kulturama stanica upućuju na to da bi rast stanica tumora dojke u ljudi mogao biti stimuliran prolaktinom. Iako jasna povezanost s primjenom antipsihotika do sada nije bila pokazana u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima, preporučeno je oprez kod bolesnika s relevantnom poviješću bolesti. Paliperidon treba primijenjivati s oprezom kod bolesnika s mogućim prolaktin ovisnim tumorom.

Ortostatska hipotenzija

Uslijed toga što djeluje kao alfa-blokator, paliperidon može u nekih bolesnika uzrokovati ortostatsku hipotenziju. Na temelju skupnih podataka iz tri placebom kontrolirana ispitivanja s fiksnom dozom lijeka INVEGA (3, 6, 9 i 12 mg), u trajanju od 6 tjedana, ortostatska hipotenzija zabilježena je u 2,5% bolesnika liječenih peroralnim paliperidonom, u usporedbi s 0,8% ispitanika koji su primali placebo. INVEGA se treba koristiti s oprezom kada su u pitanju bolesnici s poznatim kardiovaskularnim bolestima (npr. srčani zastoj, infarkt ili ishemija miokarda, abnormalnosti provođenja impulsa), cerebrovaskularnim bolestima ili stanjima koja čine bolesnika sklonim hipotenziji (npr. dehidracija i hipovolemija).

Napadaji

Lijek INVEGA potrebno je koristiti s oprezom kod bolesnika s epilepsijom ili kod drugih stanja koja bi potencijalno mogla sniziti konvulzivni prag.

Mogućnost gastrointestinalne opstrukcije

Tableta INVEGA je nepromjenjiva oblika te joj se oblik ne mijenja znatno u gastrointestinalnom traktu, stoga se ne preporučuje davati bolesnicima s poznatim izrazitim suženjem (patološko ili jatrogeno) gastrointestinalnog trakta, kao ni bolesnicima s disfagijom, ili onima sa znatnim poteškoćama pri gutanju tableta. Rijetko su kod bolesnika s poznatim strikturama, zabilježeni opstruktivni simptomi povezani s ingestijom lijekova s produljenim otpuštanjem u obliku koji se ne mijenja. Zbog kontroliranog oslobađanja, INVEGA se smije davati samo bolesnicima koji mogu progutati cijelu tabletu.

Stanja s ubrzanim prolazom sadržaja kroz gastrointestinalni trakt

Stanja koja vode do skraćenog prolaza kroz gastrointestinalni trakt, npr. bolesti vezane uz kronični proljev mogu uzrokovati smanjenu apsorpciju paliperidona.

Oštećenje bubrega

Plazma koncentracije paliperidona povećane su kod bolesnika s oštećenjem bubrega stoga će kod nekih bolesnika biti potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Podaci o bolesnicima s klirensom kreatinina ispod 10 ml/min nisu dostupni. Ne preporučuje se primjena paliperidona kod bolesnika čiji je klirens kreatinina ispod 10 ml/min.

Oštećenje jetre

Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Preporučuje se oprez ukoliko se paliperidon primjenjuje u tih bolesnika.

Stariji bolesnici s demencijom

INVEGA nije ispitivana kod starijih bolesnika s demencijom. Smatra se da iskustvo iz ispitivanja risperidona vrijedi i za paliperidon.

Opća smrtnost

Metaanaliza 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazala je da stariji bolesnici s demencijom koji se liječe atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin, imaju povećani rizik od smrtnosti u odnosu na placebo. U skupini bolesnika liječenih risperidonom, smrtnost je iznosila 4% u usporedbi s 3,1% za placebo.

Cerebrovaskularne nuspojave

U randomiziranim, placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima u populaciji s demencijom, zabilježen je oko 3 puta veći rizik za cerebrovaskularne nuspojave uz primjenu atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Nije poznat mehanizam tog povećanog rizika. INVEGA se treba primjenjivati uz oprez u starijih bolesnika s demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici trebaju procijeniti koliko korisni učinci nadilaze rizike pri propisivanju lijeka INVEGA bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima (DLB) jer obje skupine mogu imati povećan rizik razvoja malignog neuroleptičkog sindroma kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Uz pojavu ekstrapiramidnih simptoma, manifestacija povećane osjetljivosti na antipsihotike može uključivati simptome poput smetenosti, tuposti, posturalne nestabilnosti s čestim padovima.

Prijapizam

Zabilježeno je da antipsihotici (uključujući risperidon) s blokirajućim djelovanjem na α -adrenergičke receptore mogu izazvati priapizam. Tijekom postmarketinškog praćenja priapizam je također zabilježen pri peroralnoj primjeni paliperidona, koji je aktivni metabolit risperidona. Bolesnicima se savjetuje da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da priapizam ne prođe unutar 3-4 sata.

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje poremećaj sposobnosti organizma da snizi osnovnu tjelesnu temperaturu. Preporučuje se odgovarajuća skrb prilikom propisivanja lijeka INVEGA bolesnicima koji će biti izloženi uvjetima koji pridonose povišenju osnovne tjelesne temperature, npr. intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili uvjetima dehidracije.

Venska tromboembolija

Tijekom liječenja antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, prije i tijekom liječenja lijekom INVEGA potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za vensku tromboemboliju i poduzeti preventivne mjere.

Antiemetički učinak

U pretkliničkim ispitivanjima paliperidona opažen je antiemetski učinak. Ukoliko se taj učinak pojavi kod ljudi, može prikriti znakove i simptome predoziranja nekim lijekovima ili stanja poput opstrukcije crijeva, Reyeovog sindroma i tumora mozga.

Pedijatrijska populacija

Sedativno djelovanje lijeka INVEGA potrebno je pažljivo nadzirati u ovoj populaciji. Promjena vremena primjene lijeka INVEGA može pojačati utjecaj sedacije na bolesnika.

Zbog potencijalnih učinaka produljene hiperprolaktinemije na rast i spolno sazrijevanje u adolescenata, u obzir se mora uzeti redovita klinička procjena endokrinološkog statusa, uključujući mjerenje visine, težine, spolnog sazrijevanja, praćenje menstruacijskog statusa i ostalih potencijalnih učinaka povezanih s prolaktinom.

Tijekom liječenja lijekom INVEGA također se moraju provoditi redoviti pregledi na ekstrapiramidne simptome i druge poremećaje pokreta.

Za specifične preporuke doziranja u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dio 4.2.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS, engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*), primijećen je tijekom operacije katarakte u bolesnika liječenih lijekovima koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista, poput lijeka INVEGA (vidjeti dio 4.8).

IFIS može povećati rizik za nastanak komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prije operativnog zahvata, oftalmolog kirurg mora biti upoznat sa statusom trenutnog ili prethodnog uzimanja lijekova koji imaju učinak alfa 1a adrenergičkih antagonista. Potencijalna korist od prekida liječenja alfa 1 blokatorima prije operacije katarakte nije utvrđena, te mora biti procijenjena u odnosu na rizik vezan uz prekid antipsihotičkog liječenja.

Pomoćne tvari

Sadržaj laktoze (odnosi se samo na tablete od 3 mg)

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preporučuje se oprez kad se INVEGA propisuje zajedno s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, npr. antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) i antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol), nekim antihistaminicima, nekim drugim antipsihoticima i nekim antimalaricima (npr. meflokin).

Mogućnost djelovanja lijeka INVEGE na druge lijekove

Ne očekuje se da bi paliperidon izazivao klinički značajne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P-450. *In vitro* ispitivanja pokazuju da paliperidon nije induktor aktivnosti CYP1A2.

S obzirom da paliperidon primarno utječe na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8), INVEGU treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem, npr. anksioliticima, većinom antipsihotika, hipnoticima, opijatima, itd. ili alkoholom.

Paliperidon može antagonistički djelovati na učinak levodope i drugih dopaminskih agonista. Ukoliko je takva kombinacija neophodna, posebice u zadnjem stadiju Parkinsonove bolesti, treba propisati najnižu djelotvornu dozu svakog od lijekova.

Zbog potencijala lijeka INVEGA da izazove ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), može se uočiti

aditivan učinak kad se taj lijek primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji imaju takav potencijal, npr. drugima antipsihoticima, tricikličkim antidepresivima.

Preporučuje se oprez ako se paliperidon primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za koje je poznato da smanjuju konvulzivni prag (tj. fenotijazinima ili butirofenonima, klozapinom, tricikličkim antidepresivima ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tramadolom, melflokinom, itd.).

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka INVEGA i litija, međutim, farmakokinetička interakcija nije vjerojatna.

Istovremena primjena INVEGE od 12 mg jednom dnevno i tableta divalproeksatrija s produljenim oslobađanjem (500 mg do 2000 mg jednom dnevno) nije utjecala na farmakokinetiku valproata u stanju dinamičke ravnoteže. Istodobna primjena INVEGE jednom dnevno i tableta s produljenim oslobađanjem divalproeksatrija povećala je izloženost paliperidonu (vidjeti niže).

Mogućnost djelovanja drugih lijekova na lijek INVEGA

In vitro ispitivanja ukazuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 mogu biti minimalno uključeni u metabolizam paliperidona, no nema dokaza ni *in vitro* niti *in vivo* da ti izoenzimi imaju značajnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Istodobna primjena INVEGE s paroksetinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku paliperidona. *In-vitro* ispitivanja su pokazala da je paliperidon P-glikoprotein (P-gp) supstrat.

Istodobna primjena INVEGE jednom dnevno i karbamazepina u dozi od 200 mg dva puta dnevno uzrokovala je sniženje prosječnog C_{max} i AUC paliperidona u stanju dinamičke ravnoteže za oko 37%. Ovo sniženje je u znatnoj mjeri uzrokovano 35 %-tnim povećanjem bubrežnog klirensa paliperidona, vjerojatno kao rezultat indukcije bubrežnog P-gp karbamazepinom. Neznatno smanjanje količine djelatne tvari koja se u nepromijenjenom obliku izlučuje u urin u sugerira da postoji mali učinak na metabolizam putem CYP ili na bioraspoloživost paliperidona tijekom istodobne primjene s karbamazepinom. Kod primjene većih doza karbamazepina može doći do većih sniženja plazmatske koncentracije paliperidona. Kad se uvodi karbamazepin, dozu lijeka INVEGA trebalo bi se ponovno procijeniti i po potrebi povećati. Obrnuto, kad se karbamazepin ukida, dozu lijeka INVEGA trebalo bi se ponovno procijeniti te ako je potrebno smanjiti. Potrebno je 2-3 tjedna za postizanje potpune indukcije, a po prestanku uzimanja induktora učinak nestaje tijekom sličnog razdoblja. Drugi lijekovi ili biljni pripravci koji su induktori, npr., rifampicin i gospina trava (*Hypericum Perforatum*) mogu imati sličan učinak na paliperidon.

Lijekovi koji utječu na vrijeme prolaza sadržaja kroz gastrointestinalni trakt mogu utjecati na apsorpciju paliperidona, npr. metoklopramid.

Istovremena primjena jedne doze INVEGE od 12 mg s divalproeksatrij tabletama s produljenim oslobađanjem (dvije tablete od 500 mg jednom dnevno) dovela je do povećanja C_{max} i AUC paliperidona za oko 50%. Nakon kliničke procjene potrebno je razmotriti smanjenje doze lijeka INVEGA kada se primjenjuje istodobno s valproatom.

Istodobna primjena lijeka INVEGA s risperidonom

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka INVEGA s peroralnim risperidonom budući je paliperidon aktivni metabolit risperidona i kombinacija ta dva lijeka može dovesti do dodatne izloženosti paliperidonu.

Istodobna primjena lijeka INVEGA sa psihostimulansima

Istodobna primjena psihostimulansa (npr. metilfenidata) i paliperidona može dovesti do ekstrapiramidnih simptoma prilikom promjene u terapiji jednim ili drugim lijekom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni paliperidona za vrijeme trudnoće. U ispitivanjima na životinjama paliperidon nije bio teratogen, no uočene su druge vrste reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće izložena antipsihoticima (uključujući paliperidon), postoji rizik pojave nuspojava koje uključuju ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja, koje mogu varirati u težini i trajanju nakon rođenja. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Prema tome, novorođenčad je potrebno pažljivo nadzirati. INVEGA se ne bi trebala primjenjivati u trudnoći osim ako to nije neophodno. Ukoliko je potreban prekid liječenja tijekom trudnoće, ne smije se izvršiti naglo.

Dojenje

Ako dojilja prima terapijske doze, paliperidon se izlučuje u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su učinci na dojenčad vjerojatni. Lijek INVEGA se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema relevantnih učinaka primijećenih u nekliničkim ispitivanjima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paliperidon može imati slab ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnike treba savjetovati da ne voze ili ne upravljaju strojevima sve dok se ne utvrdi njihova osobna osjetljivost na lijek INVEGA.

4.8 Nuspojave

Odrasli

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u odraslih bile su glavobolja, insomnija, sedacija/ somnolencija, parkinsonizam, akatizija, tahikardija, tremor, distonija, infekcija gornjih dišnih puteva, anksioznost, omaglica, povećana težina, mučnina, agitacija, konstipacija, povraćanje, umor, depresija, dispepsija, dijareja, suha usta, zubobolja, mišićno-koštana bol, hipertenzija, astenija, bol u leđima, produljenje QT elektrokardiograma i kašalj.

Nuspojave koje su se činile ovisne o dozi uključivale su glavobolju, sedaciju/somnolenciju, parkinsonizam, akatiziju, tahikardiju, distoniju, omaglicu, tremor, infekciju gornjih dišnih puteva, dispepsiju i mišićno-koštanu bol.

U ispitivanjima provedenim u bolesnika s shizoafektivnim poremećajem, veći dio ispitanika iz skupine s ukupnom dozom lijeka INVEGA koji su konkomitantno uzimali antidepressive ili stabilizatore raspoloženja, imalo je nuspojave u odnosu na ispitanike koji su bili na monoterapiji lijekom INVEGA.

Tablični prikaz nuspojava

U daljnjem tekstu navedene su sve nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet paliperidona prema kategoriji učestalosti iz kliničkih ispitivanja lijeka INVEGA u odraslih. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća klasifikacija: *vrlo često* ($\geq 1/10$), *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), *vrlo rijetko* ($< 1/10\ 000$), i *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava na lijek				
	Učestalost				
	vrlo često	često	manje često	rijetko	nepoznato
Infekcije i infestacije		bronhitis, infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis, infekcija urinarnog trakta, influenza	pneumonija, infekcija dišnog sustava, cistitis, infekcija uha, tonzilitis	infekcija oka, onihomikoza, celulitis, akarodermatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			smanjen broj leukocita, trombocitopenija, anemija, snižen hematokrit	agranulocitoza ^c , neutropenija, povišen broj eozinofila	
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktička reakcija, preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			hiperprolaktinemija ^a	neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona ^c , prisutnost glukoze u urinu	
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećana težina, pojačan apetit, smanjena tjelesna težina, smanjen apetit	dijabetes melitus ^d , hiperglikemija, povećan opseg struka, anoreksija, povišeni trigliceridi u krvi	intoksikacija vodom, dijabetička ketoacidoza ^c , hipoglikemija, polidipsija, povišen kolesterol u krvi	hiperinulinemija
Psijatrijski poremećaji	insomnija ^e	manija, agitacija, depresija, anksioznost	poremećaj spavanja, stanje konfuzije, smanjen libido, anorgazmija, nervoza, noćne more	katatonija, somnambulizam, afektivna tupost ^c	
Poremećaji živčanog sustava	parkinsonizam ^b , akatizija ^b , sedacija/somnolencija glavobolja	distonija ^b , omaglica, diskinezija ^b , tremor ^b	tardivna diskinezija, konvulzije ^c , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, posturalna omaglica, poremećaj pozornosti, disartrijska, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	maligni neuroleptički sindrom, cerebralna ishemija, neodgovaranje na podražaje ^c , gubitak svijesti, deprimirana razina svijesti ^c , dijabetička koma ^c , poremećaj ravnoteže, nenormalna koordinacija, titubacija glave ^c	
Poremećaji oka		zamagljen vid	fotofobija, konjunktivitis, suho oko	glaukom, poremećaj kretanja očiju ^c , preokretanje očiju, pojačana lakrimacija, okularna hiperemija	
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu		
Srčani poremećaj		atrioventrikularni blok, poremećaj provođenja, produljenje QT elektrokardiogram a, bradikardija, tahikardija	sinusna aritmija, abnormalan elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, posturalni ortostatski tahikardijski sindrom ^c	
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija, hipertenzija	hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, ishemija, crvenilo uz osjećaj vrućine	

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		faringolaringealna bol, kašalj, nazalna kongestija	dispneja, piskanje, epistaksa	sindrom apneje pri spavanju, hiperventilacija, aspiracijska pneumonija, kongestija dišnih puteva, disfonija	pulmonalna kongestija
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, dijareja, dispepsija, suha usta, zubobolja	otечen jezik, gastroenteritis, disfagija, flatulencija	pankreatitis ^c , opstrukcija crijeva, ileus, inkontinencija stolice, fekaloma ^c , heilitis	
Poremećaji jetre i žuči		povišene transaminaze	povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi	žutica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip	urtikarija, alopecija, ekcem, akne	angioedem, osip prouzročen lijekom ^c , hiperkeratoza, suha koža, eritem, promjena boje kože, seboroični dermatitis, perut	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol, bol u leđima, artralgija	povišena kreatinfosfokinaza u krvi, mišićni spazam, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu	rabdomioliza ^c , nenormalno držanje ^c	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, polakizurija, urinarna retencija, dizurija		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				neonatalni sindrom ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.6) ^c	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja	erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, poremećaj menstruacije ^c , galaktoreja, seksualna disfunkcija, bol u dojčkama, nelagoda u dojčkama	prijapizam ^c , odgođena menstruacija ^c , ginekomastija, nabreklost dojki, povećanje dojki, iscjedak iz dojki, vaginalni iscjedak	
Opći poremećaji		pireksija, astenija, umor	edem lica, edemi ^c , zimica, povišena tjelesna temperatura, nenormalan hod, žeđ, bol u prsima, nelagoda u prsima, opća slabost	hipotermija ^c , snižena tjelesna temperatura ^c , sindrom ustezanja ^c , induracija ^c	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			pad		

^a Vidjeti odjeljak „Hiperprolaktinemija” niže.

^b Vidjeti odjeljak „Ekstrapiramidalni simptomi” niže.

^c Nije opaženo u kliničkim ispitivanjima s INVEGOM ali je zabilježeno u postmarketinškoj primjeni paliperidona.

^d U placebo-kontroliranim pivotalnim ispitivanjima, dijabetes melitus je bio prijavljen u 0,05% ispitanika liječenih INVEGOM u usporedbi sa stopom od 0% u placebo skupini. Ukupna incidencija iz svih kliničkih ispitivanja bila je 0,14% kod svih ispitanika liječenih INVEGOM.

° **Insomnija uključuje:** inicijalnu insomniju, srednju insomniju; **Konvulzije uključuju:** grand mal konvulzije; **Edem uključuje:** generalizirani edem, periferni edem, tjestasti edem; **Menstrualni poremećaj uključuje:** neredovite menstruacije, oligomenoreju

Nuspojave zabilježene s formulacijama risperidona

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, stoga je profil nuspojava ovih tvari (uključujući oralne formulacije i one koje se primjenjuju injekcijom) međusobno povezan. Dodatno, uz iznad navedene nuspojave, slijedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju lijekova s risperidonom te se mogu očekivati uz INVEGU.

Psihijatrijski poremećaji: poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem

Poremećaji živčanog sustava: cerebrovaskularni poremećaj

Poremećaji oka: sindrom meke šarenice (intraoperacijski)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: krepitacije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

Opis odabranih nuspojava

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

U kliničkim ispitivanjima kod shizofrenih bolesnika nije utvrđena razlika između placeba i doza od 3 mg i 6 mg lijeka INVEGA. Ovisnost EPS o dozi opažena je uz dvije više doze lijeka INVEGA (9 mg i 12 mg). U ispitivanjima kod bolesnika s shizoafektivnim poremećajem zapažena je incidencija EPS koja je bila viša u odnosu na placebo u svim doznim skupinama bez jasne povezanosti s dozom.

EPS je uključio objedinjenu analizu sljedećih izraza: parkinsonizam (koji uključuje hipersekreciju sline, mišićno-koštanu ukočenost, parkinsonizam, slinjenje, rigidnost s fenomenom zupčanika, bradikineziju, hipokineziju, izraz lica u obliku maske, mišićnu napetost, akineziju, nuhalni rigiditet, rigiditet mišića, hod tipičan za parkinsonizam, abnormalan glabelarni refleks te parkinsonski tremor u mirovanju), akatizija (uključuje akatiziju, nemir, hiperkineziju i sindrom nemirnih nogu), diskinezija (diskinezija, mišićni trzaji, koreoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija (uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakturu mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, spazam lica, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus, spazam jezika i trizmus), te tremor. Potrebno je napomenuti da je uključen širi spektar simptoma koji ne moraju nužno biti ekstrapiramidnog porijekla.

Povećanje težine

U kliničkim ispitivanjima kod shizofrenih bolesnika uspoređivani su udjeli ispitanika koji su ispunjavali kriterij povećanja težine za $\geq 7\%$, pri čemu je otkrivena slična incidencija povećanja težine uz lijek INVEGA u dozama 3 mg i 6 mg u usporedbi s placebom, te veća incidencija povećanja težine uz lijek INVEGA od 9 mg i 12 mg u usporedbi s placebom.

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s shizoafektivnim poremećajem veći je postotak ispitanika na terapiji lijekom INVEGA (5%) imao povećanje tjelesne težine za $\geq 7\%$ u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo (1%). U ispitivanju koje je obuhvaćalo dvije dozne skupine (vidjeti dio 5.1), povećanje tjelesne težine za $\geq 7\%$ imalo je 3% ispitanika u skupini koja je primala nižu dozu (3-6 mg), 7% u skupini koja je primala višu dozu (9-12 mg) te 1% u skupini koja je primala placebo.

Hiperprolaktinemija

U kliničkim ispitivanjima provedenim kod shizofrenije uočeno je povećanje prolaktina u serumu kod 67% ispitanika koji su primali INVEGU. Nuspojave koje mogu ukazivati na povećane razine prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije, ginekomastija) bile su zabilježene u ukupno 2% ispitanika. Najveće prosječno povećanje koncentracije prolaktina u serumu obično se primijetilo 15. dana liječenja, ali ostalo je iznad početne razine po završetku ispitivanja.

Učinci skupine lijekova

Kod primjene antipsihotika može doći do produljenja QT intervala, ventrikularnih aritmija (ventrikularne fibrilacije, ventrikularne tahikardije), iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i

torsade de pointes. Uz liječenje antipsihoticima zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze – nepoznate učestalosti.

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona. Sigurnosni profil risperidona može biti primjenjiv.

Stariji

U ispitivanju provedenom u starijih shizofrenih ispitanika, sigurnosni profil je bio sličan zapaženom i kod mlađih ispitanika. INVEGA nije ispitana kod starijih bolesnika s demencijom. U kliničkim ispitivanjima s nekim drugim atipičnim antipsihoticima zabilježen je povećani rizik od smrti i cerebrovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sažetak sigurnosnog profila

U jednom kratkotrajnom i dva duža ispitivanja tableta paliperidona s produljenim oslobađanjem, provedenom u adolescenata dobi od 12 godina i starijih sa shizofrenijom, ukupni sigurnosni profil je bio sličan zapaženom i kod odraslih. U združenoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (12 godina i starijih, N = 545) izloženih lijeku INVEGA, učestalost i tip nuspojava bili su slični onima uočenima u odraslih, osim za slijedeće nuspojave koje su prijavljene češće u adolescenata koji uzimaju lijek INVEGA, nego u odraslih koji uzimaju lijek INVEGA (i češće nego za placebo): sedacija/somnolencija, parkinsonizam, povećana tjelesna težina, infekcija gornjih dišnih puteva, akatizija i tremor bili su prijavljeni vrlo često ($\geq 1/10$) u adolescenata; bol u abdomenu, galaktoreja, ginekomastija, akne, disartrija, gastroenteritis, epistaksa, infekcija uha, povišeni trigliceridi u krvi i vrtoglavica bili su prijavljeni često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) u adolescenata.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

U kratkotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju fiksne doze u adolescenata, incidencija EPS-a bila je viša nego za placebo za sve doze lijeka INVEGA s povećanom učestalošću EPS-a pri višim dozama. U svim ispitivanjima u adolescenata, za svaku od doza lijeka INVEGA, EPS je bio češći u adolescenata nego u odraslih.

Povećana težina

U kratkotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju fiksne doze u adolescenata, viši postotak ispitanika liječenih lijekom INVEGA (6-19% ovisno o dozi) imalo je povećanu tjelesnu težinu od $\geq 7\%$ u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo (2%). Nije bilo jasne uzročne povezanosti. U dugotrajnom 2-godišnjem ispitivanju, kod ispitanika koji su bili izloženi lijeku INVEGA i tijekom dvostruko slijepih i tijekom otvorenih ispitivanja prijavili su umjereno dobivanje na težini (4,9 kg).

U adolescenata, povećana tjelesna težina mora se procijeniti u odnosu na očekivanu uz normalan rast.

Prolaktin

U otvorenom ispitivanju u trajanju do 2 godine, u kojem su adolescenti sa shizofrenijom liječeni lijekom INVEGA, incidencija povišenih razina prolaktina u serumu pojavila se u 48% žena i 60% muškaraca. Nuspojave koje mogu ukazivati na povišene razine prolaktina (npr. amenoreja, galaktoreja, poremećaj menstruacije, ginekomastija) općenito su bile prijavljene u 9,3% ispitanika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Općenito, očekivani znakovi i simptomi su oni koji proizlaze iz prekomjerno izraženih poznatih farmakoloških učinaka paliperidona, tj. pospanost i sedacija, tahikardija i hipotenzija, produljenje QT

intervala i ekstrapiramidalni simptomi. Torsade de pointes i ventrikularna fibrilacija prijavljeni su kod predoziranja. U slučaju akutnog predoziranja mora se uzeti u obzir mogućnost predoziranja većim brojem lijekova.

Pri procjeni potrebe liječenja i oporavka treba uzeti u obzir produljeno otpuštanje lijeka. Ne postoji specifični antidot za paliperidon. Potrebno je primijeniti opće potporne mjere. Treba uspostaviti i održavati prohodnost dišnih puteva te osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju. Potrebno je odmah započeti s nadzorom kardiovaskularnih funkcija koji treba obuhvatiti i kontinuirano elektrokardiografsko praćenje zbog mogućih aritmija. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama kao što je intravenska nadoknada tekućine i/ili simpatomimetici. Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena zajedno s laksativom. U slučaju jakih ekstrapiramidalnih simptoma, treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika je potrebno strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, drugi antipsihotici, ATK oznaka: N05AX13

INVEGA sadrži racemičnu smjesu (+) i (-) paliperidona.

Mehanizam djelovanja

Paliperidon je selektivni blokator djelovanja monoamina čija se farmakološka svojstva razlikuju od tradicionalnih neuroleptika. Paliperidon se snažno veže na serotoninske 5-HT₂- i dopaminske D₂-receptore. Paliperidon ujedno blokira alfa₁-adrenergičke receptore te u nešto manjoj mjeri H₁-histaminske i alfa₂-adrenergičke receptore. Farmakološka aktivnost (+) i (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno i kvantitativno slična.

Paliperidon se ne veže na kolinergičke receptore. Iako je paliperidon snažan D₂-antagonist za koji se smatra da ublažava pozitivne simptome shizofrenije, on manje izaziva katalepsiju i manje utječe na smanjenje motoričke funkcije u odnosu na klasične neuroleptike. Dominantni središnji antagonizam serotonina može umanjiti svojstvo paliperidona da uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave.

Klinička djelotvornost

Shizofrenija

Djelotvornost INVEGE u liječenju shizofrenije utvrđena je u tri multicentrična, placebo-kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 6 tjedana na ispitanicima koji su ispunjavali kriterij DSM-IV za shizofreniju. Doze INVEGE varirale su u ta tri ispitivanja u rasponu od 3 mg do 15 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je definirana kao smanjenje rezultata na ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma (Positive and Negative Syndrome Scale PANSS) kao što je prikazano u sljedećoj tablici. PANSS je validirani upitnik s više postavki koji se sastoji od 5 čimbenika za procjenu pozitivnih simptoma, negativnihsimptoma, dezorganiziranih misli, nekontroliranog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenja te anksioznosti/depresije. Sve su se ispitivane doze INVEGE razlikovale od placeba na 4. dan ($p < 0,05$). Unaprijed definirane sekundarne mjere ishoda uključivale su skalu procjene osobnog i društvenog funkcioniranja (Personal and Social Performance PSP) i skalu procjene ozbiljnosti kliničkog stanja bolesti (Clinical Global Impression – severity CGI-S). U sva tri ispitivanja, INVEGA je bila superiornija placebo na PSP i CGI-S skalama u odnosu na placebo. Djelotvornost je također bila procjenjena izračunom odgovora na terapiju (definiran kao smanjenje u PANSS ukupnom rezultatu $\geq 30\%$) kao sekundarna mjera ishoda.

Ispitivanja kod shizofrenih bolesnika: Skala pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS). Ukupan rezultat-promjena od početne do završne vrijednosti – LOCF za klinička ispitivanja R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 i R076477-SCH-305: prema tzv. Intent-to-Treat Analysis					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Srednja početna vrijednost (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P vrijednost (vs, Placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Razlika najmanjih kvadrata (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Srednja početna vrijednost (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P vrijednost (vs, Placebo)			0,006		<0,001
Razlika najmanjih kvadrata (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Srednja početna vrijednost (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Srednja vrijednost promjene (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P vrijednost (vs, Placebo)		<0,001		<0,001	
Razlika najmanjih kvadrata (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Napomena: Negativna promjena rezultata pokazuje poboljšanje. U sva 3 ispitivanja kao aktivna kontrola bio je uključen olanzapin u dozi od 10 mg. LOCF (engl. Last observation carried forward) = vrijednost posljednjeg zapažanja prenesena dalje. Korištena je PANSS ljestvica, verzija 1-7. U ispitivanje R076477-SCH-305 je bila uključena i doza od 15 mg, no rezultati nisu prikazani budući je ta doza iznad maksimalne preporučene dnevne doze od 12 mg.

Ispitivanja kod shizofrenije: Udio ispitanika koji su imali odgovor na liječenje u LOCF završnoj točki u ispitivanjima R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, i R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Odgovor na liječenje, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Bez odgovora, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P vrijednost (spram placeba)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Odgovor na liječenje, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Bez odgovora, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P vrijednost (spram placeba)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Odgovor na liječenje, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Bez odgovora, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P vrijednost (spram placeba)	--	0,001		< 0,001	

U dugotrajnom ispitivanju koje je provedeno radi procjene učinka održavanja kontrole simptoma i odgađanju ponovnog nastupa shizofrenije, INVEGA je bila značajno učinkovitija u usporedbi s placebom. Nakon šestotjednog liječenja akutne epizode i stabilizacije tijekom dodatnih 8 tjedana lijekom INVEGA (doze u rasponu od 3mg do 15 mg jedanput dnevno) bolesnici su u dvostruko slijepom ispitivanju randomizirani ili u skupinu koja je dalje primala lijek INVEGA, ili u skupinu koja je primala placebo sve dok ne bi ponovo nastupio relaps simptoma shizofrenije. Ispitivanje je zbog djelotvornosti prekinuto ranije pokazujući značajno dulje vrijeme do relapsa bolesti kod bolesnika koji su primali lijek INVEGA u usporedbi s placebom ($p = 0,0053$).

Shizoafektivni poremećaj

Djelotvornost lijeka INVEGA u akutnom liječenju psihotičnih ili maničnih simptoma shizoafektivnog poremećaja utvrđena je u dva placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 6 tjedana kod odraslih ispitanika koji nisu starije dobi. Uključeni ispitanici su: 1) zadovoljili DSM-IV kriterije za shizoafektivni poremećaj, što je potvrđeno Strukturiranim kliničkim intervjuom za DSM-IV poremećaje, 2) imali skalu pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS) ukupnog rezultata od najmanje 60, i 3) imali izražene simptome raspoloženja što je potvrđeno rezultatom od najmanje 16 na Youngovoj ocjenskoj ljestvici za maniju (YMRS) i/ili Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici 21 za depresiju (HAM-D 21). Populacija je uključivala shizoafektivne bipolarnu i depresivne tipove ispitanika. U jednom od ovih ispitivanja, djelotvornost je procijenjena kod 211 ispitanika koji su primili promjenjive doze lijeka INVEGA (3-12 mg jednom dnevno). U drugom ispitivanju, djelotvornost je procijenjena kod 203 ispitanika koji su dodijeljeni u jednu od dvije skupine prema jačini doze lijeka INVEGA: 6 mg s mogućnošću smanjenja na 3 mg ($n = 105$) ili 12 mg s mogućnošću smanjenja na 9 mg ($n = 98$), jednom dnevno. Oba ispitivanja su uključivala ispitanike koji su lijek INVEGA primili bilo kao monoterapiju bilo u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja i/ili antidepresivima. Doziranje je bilo ujutro bez obzira na jelo. Djelotvornost je procijenjena uz upotrebu PANSS ljestvice.

U 6. tjednu ispitivanja, u skupini s fleksibilnim doziranjem lijeka INVEGA (doziranje u rasponu 3 i 12 mg/dnevno, srednja modalna doza od 8,6 mg/danu) i skupini s većom dozom lijeka INVEGA u ispitivanju 2 doze lijeka (12 mg dnevno s mogućnošću smanjenja na 9 mg dnevno), obje su skupine bile superiornije spram placeba prema rezultatu PANSS ljestvice. U skupini koja je liječena nižom dozom u ispitivanju 2 doze (6 mg/dan s mogućnošću smanjenja na 3 mg/dan), INVEGA se nije statistički razlikovala od placeba mjereno PANSS. Svega nekoliko ispitanika je primilo dozu od 3 mg u oba ispitivanja i djelotvornost ove doze se nije mogla ustanoviti. Statistički superiorna poboljšanja maničnih simptoma mjereno po YMRS (ljestvica sekundarne djelotvornosti) primijećena su kod bolesnika u ispitivanju s fleksibilnom dozom i višom dozom INVEGA u drugom ispitivanju.

Ako se uzmu u obzir rezultati oba ispitivanja (udruženi podaci ispitivanja), INVEGA je poboljšala psihotične i manične simptome shizoafektivnog poremećaja na kraju ispitivanja u odnosu na placebo kada je primijenjena bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja i/ili antidepresivima. Međutim, cjelokupna veličina učinka na PANSS i YMRS primijećena kod monoterapije je veća nego ona primijećena kod istovremeno primjenjenih antidepresiva i/ili stabilizatora raspoloženja. Nadalje, u ukupnoj populaciji INVEGA nije bila učinkovita s obzirom na psihotične simptome kod bolesnika koji su istovremeno primali stabilizatore raspoloženja i antidepresive, ali ova je populacija bila mala (30 ispitanika s terapijskim odgovorom u skupini s paliperidonom i 20 ispitanika s terapijskim odgovorom u placebo skupini). Osim toga, u ispitivanju SCA-3001 u ITT populaciji učinak na psihotične simptome mjereno PANSS skalom bio je manje izražen te nije dosezao statističku značajnost kod bolesnika koji su istovremeno primali stabilizatore raspoloženja i/ili antidepresive. Učinak lijeka INVEGA na depresivne simptome nije pokazan u ovim ispitivanjima, ali je bio pokazan u dugotrajnom ispitivanju s dugodjelujućom formulacijom paliperidona u obliku injekcije (opisano niže u ovom poglavlju).

Pregled populacijskih podskupina nije otkrio ni jedan dokaz različitog odgovora na temelju spola, godina ili zemljopisne regije. Nije bilo dovoljno podataka za istraživanje različite djelotvornost vezane uz rasu. Djelotvornost je također bila procijenjena izračunom odgovora na terapiju (definirana kao smanjenje u PANSS ukupnom rezultatu $\geq 30\%$ i CGI-C rezultat ≤ 2) kao sekundarna mjera ishoda.

Ispitivanja shizoafektivnog poremećaja: Parametar primarne djelotvornosti. Promjena u ukupnom PANSS zbroju od osnovne početne vrijednosti, za klinička ispitivanja R076477-SCA-3001 i R076477-SCA-3002: tzv. analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja (engl. Intent-to-Treat Analysis Set)				
	Placebo	INVEGA niža doza (3-6 mg)	INVEGA viša doza (9-12 mg)	INVEGA fleksibilna doza (3-12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Srednja početna vrijednost (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Srednja vrijednost promjene (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P vrijednost (vs. Placebo)		0,187	0,003	
Razlika najmanjih kvadrata (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002	(N=93)			(N=211)
Srednja početna vrijednost (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P vrijednost (vs. Placebo)				< 0,001
Razlika najmanjih kvadrata (SE)				-13,5 (2,63)

Napomena: Negativna promjena u rezultatu indicira poboljšanje. LOCF = (last observation carried forward) metoda prijenosa vrijednosti posljednjeg zapažanja dalje.

Ispitivanja shizoafektivnog poremećaja: Sekundarni parametar djelotvornosti, Udio ispitanika koji su imali odgovor na liječenje u LOCF završnoj točki: ispitivanja R076477-SCA-3001 i R076477-SCA-3002: tzv. Intent-to-Treat Analysis Set				
	Placebo	INVEGA niža doza (3-6 mg)	INVEGA viša doza (9-12 mg)	INVEGA fleksibilna doza (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Odgovor na liječenje, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Bez odgovora, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P vrijednost (vs Placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCA-3002				
N	93			210
Odgovor na liječenje, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Bez odgovora, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P vrijednost (vs Placebo)	--			0,046

Odgovor je definiran kao smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u PANSS ukupnom rezultatu $\geq 30\%$ i CGI-C rezultat ≤ 2

U dugotrajnom ispitivanju dizajniranom za procjenu održavanja učinka, dugodjelujuća formulacija paliperidona u obliku injekcije bila je značajno učinkovitija od placeba u održavanju kontrole simptoma i odgađanju relapsa psihotičnih, maničnih i depresivnih simptoma shizoafektivnog poremećaja. Nakon 13 tjedana uspješnog liječenja akutne psihotične epizode ili epizode poremećaja raspoloženja, te nakon stabilizacije tijekom dodatnih 12 tjedana s dugodjelujućom formulacijom paliperidona u obliku injekcije (doze u rasponu od 50 do 150 mg), bolesnici su nastavili u 15-mjesečni dvostruko-slijepi period ispitivanja prevencije relapsa, gdje su randomizirani bilo u skupinu koja je nastavila s primjenom dugodjelujuće formulacije paliperidona u obliku injekcije ili u skupinu s placebo, do relapsa shizoafektivnih simptoma. Ispitivanje je pokazalo značajno duže vrijeme do relapsa u bolesnika koji su liječeni s dugodjelujućom formulacijom paliperidona u obliku injekcije u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka INVEGA u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa shizoafektivnim poremećajima. (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Djelotvornost lijeka INVEGA u liječenju shizofrenije u adolescenata dobi između 12 i 14 godina nije ustanovljena.

Djelotvornost lijeka INVEGA u adolescenata sa shizofrenijom (INVEGA N = 149, placebo N = 51) bila je ispitana u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 6 tjedana s dizajnom skupine koja je liječena fiksnom dozom temeljenoj na tjelesnoj težini u rasponu doza od 1,5 mg/dan do 12 mg/dan. Ispitanici su imali 12-17 godina i zadovoljili su DSM-IV kriterije za shizofreniju. Djelotvornost je procijenjena koristeći PANSS. U adolescentskih ispitanika sa shizofrenijom ispitivanje je pokazalo djelotvornost lijeka INVEGA u skupini koja je primala srednju dozu lijeka. Sekundarna analiza po dozi pokazala je djelotvornost za doze od 3 mg, 6 mg i 12 mg primjenjene jedanput na dan.

Ispitivanje shizofrenije u adolescenata: R076477-PSZ-3001: Analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja (tzv. Intent-to-Treat Analysis Set) u 6-o tjednom placebo kontroliranom ispitivanju s fiksnom dozom. Promjena LOCF završne vrijednosti u odnosu na početnu				
	Placebo N=51	INVEGA Niska doza 1,5 mg N=54	INVEGA Srednja doza 3 ili 6 mg* N=48	INVEGA Visoka doza 6 ili 12 mg** N=47
Promjena PANSS rezultata				
Srednja početna vrijednost (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-vrijednost (vs placebo)		0,508	0,006	0,086
Razlika LS srednjih vrijednosti (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Analiza odgovora				
Odgovorili su, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Nisu odgovorili, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P vrijednost (vs. placebo)		0,479	0,001	0,043
Odgovor je definiran kao smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u PANSS ukupnom rezultatu $\geq 20\%$ Napomena: Negativna promjena rezultata ukazuje na poboljšanje. LOCF = (last observation carried forward) metoda prijenosa vrijednosti posljednjeg zapažanja dalje.				

*Skupina srednje doze: 3 mg za ispitanike < 51 kg, 6 mg za ispitanike ≥ 51 kg

**Skupina visoke doze: 6 mg za ispitanike < 51 kg, 12 mg za ispitanike ≥ 51 kg

Djelotvornost lijeka INVEGA u fleksibilnom rasponu doza od 3 mg/dan do 9 mg/dan u ispitanika adolescenata (12 godina i starijih) sa shizofrenjom (INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) također je bila procijenjena u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom koje je uključilo 8-o tjednu, dvostruko slijepu akutnu fazu i 18-o tjednu, dvostruko slijepu fazu održavanja. Promjene ukupnog PANSS zbroja u odnosu na početne u 8. tjednu i 26. tjednu bile su slične u skupinama liječenima lijekom INVEGA i aripiprazolom. Dodatno, razlika postotka bolesnika koji su pokazali poboljšanja ukupnog PANSS zbroja $\geq 20\%$ u 26. tjednu za dvije liječene skupine bila je slična.

Ispitivanje shizofrenije u adolescenata: R076477-PSZ-3003: Analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja u 26-o tjednom aktivno kontroliranom ispitivanju s fleksibilnom dozom. Promjena LOCF ishoda u odnosu na početnu vrijednost		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114
Promjena PANSS rezultata 8 tjedana, akutni ishod		
Srednja početna vrijednost (SD)	89,6 (12,22)	9,0 (12,09)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-vrijednost (vs aripiprazol)	0,935	
Razlika LS srednjih vrijednosti	0,1 (1,83)	

(SE)		
Promjena PANSS rezultata Ishod nakon 26 tjedana		
Srednja početna vrijednost (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Srednja vrijednost promjene (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-vrijednost (vs aripiprazol)	0,877	
Razlika LS srednjih vrijednosti (SE)	-0,3 (2,20)	
Analiza ispitanika u 26 tjedana		
Ispitanici s odgovorom, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Ispitanici bez odgovora, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P vrijednost (vs aripiprazol)	0,444	

Odgovor je definiran kao smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u PANSS ukupnom rezultatu $\geq 20\%$

Napomena: Negativna promjena rezultata ukazuje na poboljšanje. LOCF = (last observation carried forward) metoda prijenosa vrijednosti posljednjeg zapažanja dalje.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika paliperidona slijedom uzimanja lijeka INVEGA proporcionalna je dozi unutar dostupnog raspona doza.

Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze, INVEGA razvija postupnu uzlaznu brzinu otpuštanja, omogućavajući da koncentracije paliperidona u plazmi postupno rastu sve dok ne ostvare vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) otprilike 24 sata nakon uzimanja. Uz jednu dozu lijeka INVEGA dnevno, stanje dinamičke ravnoteže koncentracija paliperidona kod većine ispitanika se doseže unutar 4 do 5 dana uzimanja lijeka.

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona. Svojstva otpuštanja lijeka INVEGA rezultiraju minimalnim fluktuacijama vršnih koncentracija u usporedbi s onima koje su uočene kod risperidona trenutnog otpuštanja (indeks fluktuacije 38% naspram 125%).

Apsolutna bioraspoloživost paliperidona pri peroralnoj primjeni nakon uzimanja lijeka INVEGA iznosi 28% (90% CI od 23-33%).

Uzimanje tableta s produljenim otpuštanjem paliperidona uz standardni visokokalorični obrok s velikim udjelom masnoća, povećava C_{max} i AUC paliperidona za do 50-60% u usporedbi s uzimanjem lijeka natašte.

Distribucija

Paliperidon se distribuira vrlo brzo. Prividni volumen raspodjele je 487 l. Vežanje paliperidona na proteine plazme iznosi 74%. Pretežno se veže na $\alpha 1$ -kiseli glikoprotein i albumin.

Biotransformacija i eliminacija

Tjedan dana po uzimanju jedne oralne doze 1 mg ^{14}C -paliperidona s trenutnim otpuštanjem, 59% doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, što upućuje na činjenicu da se paliperidon ne metabolizira u velikoj mjeri u jetri. Otprilike 80% primijenjene radioaktivne doze pronađeno je u urinu i 11% u fecesu. *In vivo* su utvrđena četiri metabolička puta, od kojih nijednim nije prošlo više od 6,5% doze: dealkilacija, hidrosilacija, dehidrogenacija i razgradnja benzisoksazola. Iako *in vitro* ispitivanja upućuju na to da CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metabolizmu paliperidona, ne postoje *in vivo* dokazi da ti izoenzimi imaju važnu ulogu u metabolizmu paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala zamjetnu razliku u prividnom klirensu paliperidona nakon primjene lijeka INVEGA između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su kako paliperidon ne inhibira značajno metabolizam lijekova koje metaboliziraju

izozimi citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1 CYP3A4 i CYP3A5. Terminalni poluvijek eliminacije paliperidona iznosi oko 23 sata.

In vitro ispitivanja pokazala su kako je paliperidon P-gp supstrat i slabi inhibitor P-gp-a u visokim koncentracijama. *In vivo* podatci nisu dostupni i nije poznata klinička relevantnost.

Oštećenje jetre

Paliperidon se u jetri ne metabolizira u velikoj mjeri. U ispitivanjima na ispitanicima s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) koncentracije slobodnog paliperidona u plazmi bile su slične onima kod zdravih ispitanika. Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje bubrega

Eliminacija paliperidona smanjuje se ukoliko je smanjena funkcija bubrega. Ukupni klirens paliperidona je smanjen kod ispitanika sa smanjenom bubrežnom funkcijom za 32% u slučaju blagog (klirens kreatinina [CrCl] = 50 do < 80 ml/min), 64% kod umjerenog (CrCl = 30 do < 50ml/min) i 71% kod teškog (CrCl = < 30 ml/min) oštećenja bubrega. Prosječan poluvijek uklanjanja paliperidona je bio 24, 40 i 51 sat kod ispitanika s blagim, umjerenim i ozbiljnim oštećenjem bubrega u usporedbi s 23 sata kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl ≥ 80 ml/min).

Stariji

Podaci iz farmakokinetičkih ispitivanja na starijim ispitanicima (≥ 65 godina života, n = 26) ukazuju na to da je prividni klirens u stanju dinamičke ravnoteže paliperidona nakon uzimanja lijeka INVEGA bio 20% niži nego kod drugih odraslih ispitanika (18-45 godina, n = 28). Međutim, značajan utjecaj dobi u analizi populacijske farmakokinetike koja je uključivala shizofrene bolesnike nije uočen nakon korekcije smanjivanja CrCl-a prema dobi.

Adolescenti

Sistemska izloženost paliperidonu u ispitanika adolescenata (od 15 godina i starijih) bila je usporediva s onom u odraslih. U adolescenata težine < 51 kg, bila je zapažena 23% veća izloženost nego u adolescenata težine ≥ 51 kg. Sama dob nije utjecala na izloženost paliperidonu.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike nije ukazala na s rasom povezane razlike u farmakokinetici paliperidona nakon primjene lijeka INVEGA

Spol

Prividni klirens paliperidona nakon uzimanja lijeka INVEGA je otprilike 19% niži kod žena nego kod muškaraca. Ta se razlika može objasniti razlikama u nemasnoj tjelesnoj masi i klirensu keratinina kod žena i muškaraca.

Pušački status

Temeljem *in vitro* ispitivanja u kojima su korišteni enzimi ljudske jetre, paliperidon nije supstrat za CYP1A2; pušenje, stoga, ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala nešto nižu izloženost paliperidonu u pušača u usporedbi s nepušačima. Međutim, ta razlika vjerojatno nije klinički relevantna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza paliperidona na štakorima i psima pokazala su pretežno farmakološke učinke, poput sedacije i promjena na mliječnim žlijezdama i genitalijama izazvane prolaktinom. Paliperidon nije imao teratogene učinke na štakore i zečeve. U ispitivanjima reprodukcije na štakorima s peroralno primijenjenim risperidonom koji se u velikoj mjeri pretvara u paliperidon i u štakora i u ljudi, uočeni su negativni učinci na porođajnu težinu i preživljavanje potomaka. Drugi antagonisti dopamina koji se daju skotnim životinjama imali su negativne učinke na učenje i razvoj

motorike kod potomaka. Paliperidon nije bio genotoksičan u nizu ispitivanja. U ispitivanjima kancerogenosti nakon peroralne primjene risperidona na štakorima i miševima uočena su povećanja adenoma hipofize (miševi), adenoma gušterače (štakor) i adenoma mliječnih žlijezda (objiju vrsta). Ti se tumori mogu povezati s produljenim antagonizmom dopamin D2 receptora i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih tumorskih nalaza kod glodavaca u smislu rizika za ljude nije poznat.

U 7-tjednom ispitivanju toksičnosti u mladunčadi štakora, doze paliperidona primjenjene peroralno do 2,5 mg/kg/dan, koje odgovaraju izloženosti približno jednakoj kliničkoj izloženosti temeljeno na AUC, nisu zapaženi učinci na rast, spolno sazrijevanje i reproduktivnu sposobnost. Paliperidon nije oštetio neurobihevioralni razvoj u mužjaka pri dozama do 2,5 mg/kg/dan. Pri dozama od 2,5 mg/kg/dan u ženki, bio je zapažen učinak na učenje i pamćenje. Ovaj učinak nije bio zapažen nakon prekida liječenja. U 40-tjednom ispitivanju toksičnosti u mladunčadi pasa s peroralnim dozama risperidona (koji se ekstenzivno pretvara u paliperidon) do 5 mg/kg/dan, učinci na spolno sazrijevanje, rast dugih kostiju i mineralnu gustoću femura bili su zapaženi u vidu 3 puta kliničke izloženosti temeljno na AUC.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

3 mg

Jezgra

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearatna kiselina
butilhidroksitoluen (E321)
željezov oksid (žuti) (E172)
polietilenoksid 7000K
željezov oksid (crveni) (E172)
hidroksietilceluloza
polietilenglikol 3350
celulozaacetat

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
triacetin
karnauba vosak

Tinta za označavanje

željezov oksid (crni) (E172)
propilenglikol
hipromeloza

6 mg

Jezgra

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearatna kiselina
butilhidroksitoluen (E321)
polietilenoksid 7000K

željezov oksid (crveni) (E172)
hidroksietilceluloza
polietilenglikol 3350
celulozaacetat

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol 400
željezov oksid (žuti) (E172)
željezov oksid (crveni) (E172)
karnauba vosak

Tinta za označavanje

željezov oksid (crni) (E172)
propilenglikol
hipromeloza

9 mg

Jezgra

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearatna kiselina
butilhidroksitoluen (E321)
polietilenoksid 7000K
željezov oksid (crveni) (E172)
željezov oksid (crni) (E172)
hidroksietilceluloza
polietilenglikol 3350
celulozaacetat

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol 400
željezov oksid (crveni) (E172)
karnauba vosak

Tinta za označavanje

željezov oksid (crni) (E172)
propilenglikol
hipromeloza

12 mg

Jezgra

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearatna kiselina
butilhidroksitoluen (E321)
polietilenoksid 7000K
željezov oksid (crveni) (E172)
željezov oksid (žuti) (E172)
hidroksietilceluloza

polietilenglikol 3350
celulozaacetat

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol 400
željezov oksid (žuti) (E172)
karnauba vosak

Tinta za označavanje

željezov oksid (crni) (E172)
propilenglikol
hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Boce: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.
Blisteri: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce:

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zalijepljenom zaštitnom folijom i polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna boca sadrži dvije vrećice (od odobrenog prehranbenog aditiva polietilena) s 1 g sredstva za sušenje, silika gela (silicijev dioksid).

Veličine pakiranja su od 30 i 350 tableta s produljenim oslobađanjem.

Blisteri:

Polivinilklorid (PVC) obložen poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/aluminij protisnim slojem.
Veličine pakiranja su od 14, 28, 30, 49, 56 i 98 tableta s produljenim oslobađanjem.

ili

Bijeli polivinilklorid (PVC) obložen poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/aluminij protisnim slojem.
Veličine pakiranja su od 14, 28, 30, 49, 56 i 98 tableta s produljenim oslobađanjem.

ili

Orijentirani poliamid (OPA)-aluminij-polivinilklorid (PVC)/aluminij protisni blister siguran za djecu.
Veličine pakiranja su od 14, 28, 49, 56 i 98 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. svibnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PVC-PCTFE/ALUMINIJ BLISTER (za bijeli i prozirni blister)

1. NAZIV LIJEKA

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 6 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 9 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg paliperidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

3 mg tablete

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta s produljenim oslobađanjem
28 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
49 tableta s produljenim oslobađanjem
56 tableta s produljenim oslobađanjem
98 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

Tabletu progutajte cijelu, nemojte ju žvakati, lomiti niti usitnjavati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/065 - PROZIRNI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/001 - PROZIRNI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/002 - PROZIRNI
49 tableta s produljenim oslobađanjem s - EU/1/07/395/003 - PROZIRNI
56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/004 - PROZIRNI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/005 - PROZIRNI

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/066 - BIJELI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/021 - BIJELI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/022 - BIJELI
49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/023 - BIJELI
56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/024 - BIJELI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/025 - BIJELI

6 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/068 - PROZIRNI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/006 - PROZIRNI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/007 - PROZIRNI
49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/008 - PROZIRNI
56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/009 - PROZIRNI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/010 - PROZIRNI

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/069 - BIJELI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/026 - BIJELI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/027 - BIJELI
49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/028 - BIJELI

56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/029 - BIJELI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/030 - BIJELI

9 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/071 - PROZIRNI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/011 - PROZIRNI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/012 - PROZIRNI
49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/013 - PROZIRNI
56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/014 - PROZIRNI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/015 - PROZIRNI

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/072 - BIJELI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/031 - BIJELI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/032 - BIJELI
49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/033 - BIJELI
56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/034 - BIJELI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/035 - BIJELI

12 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/074 - PROZIRNI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/016 - PROZIRNI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/017 - PROZIRNI
49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/018 - PROZIRNI
56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/019 - PROZIRNI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/020 - PROZIRNI

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/075 - BIJELI
28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/036 - BIJELI
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/037 - BIJELI
49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/038 - BIJELI
56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/039 - BIJELI
98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/040 - BIJELI

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC-PTFE/AL BLISTER SA 7 i 10 TABLETA (za bijeli i prozirni blister)

1. NAZIV LIJEKA

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

paliperidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti MM/GGGG

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA OPA-ALUMINIJ-PVC/ALUMINIJ BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 6 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 9 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg paliperidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

3 mg tablete

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta s produljenim oslobađanjem
28 tableta s produljenim oslobađanjem
49 tableta s produljenim oslobađanjem
56 tableta s produljenim oslobađanjem
98 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Tabletu progutajte cijelu, nemojte ju žvakati, lomiti niti usitnjavati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/067

28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/041

49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/042

56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/043

98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/044

6 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/070

28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/045

49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/046

56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/047

98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/048

9 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/073

28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/049

49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/050

56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/051

98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/052

12 mg

14 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/076

28 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/053

49 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/054

56 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/055

98 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/056

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

OPA-AL-PVC/AL BLISTER SA 7 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

paliperidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti MM/GGGG

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 6 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 9 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg paliperidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

3 mg tablete

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
350 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

Tabletu progutajte cijelu, nemojte ju žvakati, lomiti niti usitnjavati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Bocu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/057
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/058

6 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/059
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/060

9 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/061
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/062

12 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/063
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/064

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOCA****1. NAZIV LIJEKA**

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

paliperidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 6 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 9 mg paliperidona.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg paliperidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

3 mg tablete

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
350 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Tabletu progutajte cijelu, nemojte ju žvakati, lomiti niti usitnjavati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Bocu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/057
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/058

6 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/059
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/060

9 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/061
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/062

12 mg
30 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/063
350 tableta s produljenim oslobađanjem - EU/1/07/395/064

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

INVEGA 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 6 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 9 mg tablete s produljenim oslobađanjem
INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem
paliperidon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je INVEGA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INVEGU
3. Kako uzimati INVEGU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INVEGU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INVEGA i za što se koristi

INVEGA sadrži djelatnu tvar paliperidon, pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici.

INVEGA se koristi za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata od 15 godina i starijih.

Shizofrenija je poremećaj sa simptomima kao što su priviđanje glasova, predmeta ili osjeta koji nisu stvarni, neumjesna/pogrešna uvjerenja, neuobičajena sumnjičavost, povlačenje u sebe, nesuvisao govor i ponašanje, te emocionalna ravnodušnost. Ljudi koji boluju od ove bolesti također se mogu osjećati depresivno, tjeskobno, mogu imati osjećaj krivnje ili napetosti.

INVEGA se također koristi za liječenje shizoafektivnog poremećaja u odraslih.

Shizoafektivni poremećaj je mentalno stanje u kojem osoba proživljava kombinaciju simptoma shizofrenije (navedeni su gore u tekstu) dodatno uz simptome poremećaja raspoloženja (osjećaj povišenog raspoloženja, osjećaj tuge, osjećaj uzbuđenosti, rastresenosti, besanica, brbljavost, gubitak interesa za svakodnevne aktivnosti, previše ili premalo spavanja, previše ili premalo uzimanja hrane i ponavljajuće misli o samoubojstvu).

INVEGA vam može pomoći pri ublažavanju simptoma bolesti, te može spriječiti ponovnu pojavu simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INVEGU

Nemojte uzimati INVEGU

- ako ste alergični na paliperidon, risperidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete INVEGU.

- Bolesnici sa shizoafektivnim poremećajem koji se liječe ovim lijekom trebaju se pažljivo nadzirati zbog potencijalnih izmjena s maničnih na depresivne simptome.
- ovaj lijek nije ispitan u starijih bolesnika s demencijom. Međutim, stariji bolesnici s demencijom koji se liječe drugim sličnim lijekovima mogu imati povećan rizik od moždanog udara ili smrti. (vidjeti dio 4, Moguće nuspojave).
- ako bolujete od Parkinsonove bolesti ili demencije.
- ako Vam je ikad prije bilo dijagnosticirano stanje koje uključuje i slijedeće simptome: visoku temperaturu i ukočenost mišića (također poznato kao maligni neuroleptički sindrom).
- ako ste ikad imali nevoljne/nekontrolirane pokrete jezika ili lica (tardivna diskinezija). Morate biti svjesni da oba gore navedena stanja mogu biti uzrokovana lijekovima koji pripadaju ovoj skupini lijekova.
- ako znate da ste ikada u prošlosti imali nisku razinu bijelih krvnih stanica (koja je mogla biti uzrokovana drugim lijekovima ili na nju nisu utjecali drugi lijekovi).
- ako imate šećernu bolest ili sklonost za šećernu bolest.
- ako ste srčani bolesnik ili liječite srčanu bolest što Vas čini sklonim niskom krvnom tlaku.
- ako imate epilepsiju.
- ako imate poremećaj gutanja, želučani ili crijevni poremećaj koji umanjuju Vašu sposobnost gutanja ili probavljanja hrane normalnim radom crijeva.
- ako imate bolesti povezane s proljevom
- ako imate bubrežne probleme.
- ako imate jetrene probleme.
- ako imate produljenu i/ili bolnu erekciju.
- ako imate poteškoća s reguliranjem osnovne tjelesne temperature ili pregrijavanjem.
- ako imate abnormalno visoku razinu hormona prolaktina u krvi ili potencijalno imate o prolaktinu ovisan tumor.
- ako Vi ili netko u Vašoj obitelji ima u povijesti bolesti pojavu krvnih ugrušaka, obzirom da su antipsihotici povezani s nastankom krvnih ugrušaka.

Ako imate bilo koje od ovih stanja, molimo Vas da se obratite svom liječniku, kako bi mogao prilagoditi dozu lijeka ili nadzirati Vaše stanje.

Budući da je u bolesnika koji uzimaju INVEGU vrlo rijetko zabilježen opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica koje su potrebne za borbu protiv infekcije, liječnik vam može provjeriti broj bijelih krvnih stanica.

INVEGA može uzrokovati povećanje težine. Značajno povećanje težine može štetno djelovati na vaše zdravlje. Liječnik vam redovito treba mjeriti tjelesnu težinu.

Budući da je u bolesnika koji uzimaju INVEGU zabilježena šećerna bolest ili pogoršanje već postojeće šećerne bolesti, liječnik treba pratiti znakove koji upućuju na visoki šećer u krvi. U bolesnika s već postojećom šećernom bolesti, glukozu u krvi treba redovito nadzirati.

Tijekom operacije oka zbog zamućenja leće (katarakta), zjenica (crni krug u sredini oka) se možda neće proširiti onoliko koliko je potrebno. Također šarenica (obojeni dio oka) može postati mekana tijekom operacije te dovesti do oštećenja oka. Ukoliko imate u planu operaciju oka, svakako obavijestite svoga liječnika oftalmologa da uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

INVEGA nije namijenjena za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 15 godina za liječenje shizofrenije.

INVEGA nije namijenjena za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za liječenje shizoafektivnog poremećaja.

To je zato što nisu poznate sigurnost i djelotvornost lijeka INVEGA u ovim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i INVEGA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. Kada se ovaj lijek uzima s određenim lijekovima za srce, koji kontroliraju srčani ritam ili nekim drugim vrstama lijekova poput antihistaminika, antimalarika ili drugim antipsihoticima, mogu se pojaviti abnormalnosti električne funkcije srca.

Budući da ovaj lijek primarno djeluje na mozak, može doći do međusobnog djelovanja s drugim lijekovima (ili alkoholom) koji djeluju na mozak, te do njihovog zbirnog učinka na rad mozga.

Budući da ovaj lijek može sniziti krvni tlak, potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Ovaj lijek može smanjiti učinak lijekova za Parkinsonovu bolest i sindrom nemirnih nogu (npr. levodopa).

Uzimate li lijekove koji utječu na brzinu pokretanja crijeva (npr. metoklopramid), oni mogu imati utjecaj na učinak ovog lijeka.

Potrebno je razmotriti smanjenje doze ovog lijeka kada se ovaj lijek primjenjuje istovremeno s valproatom.

Uzimanje risperidona kroz usta zajedno s ovim lijekom se ne preporučuje jer kombinacija ova dva lijeka može dovesti do povećanja nuspojava.

INVEGA se mora koristiti uz oprez s lijekovima koji povećavaju aktivnost središnjeg živčanog sustava (psihostimulansi, primjerice metilfenidat).

INVEGA s akoholom

Za vrijeme uzimanja ovog lijeka potrebno je izbjegavati alkohol.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće ako niste o tome razgovarali s Vašim liječnikom. U novorođenčadi čije su majke uzimale paliperidon u zadnjem tromjesečju trudnoće opaženi su sljedeći simptomi: tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i poteškoće pri hranjenju. Ako se kod Vaše bebe pojavi neki od navedenih simptoma, možda ćete se morati javiti liječniku.

Nemojte dojiti dok uzimate ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica i problemi s vidom (vidjeti dio 4, moguće nuspojave). To se treba uzeti u obzir u slučajevima kada je potrebna potpuna pozornost, npr. pri vožnji automobila ili upravljanju strojevima.

Tablete INVEGA od 3 mg sadrže laktozu

Tableta ovog lijeka od 3 mg sadrži laktozu, jednu vrstu šećera. Ako Vam je liječnik rekao da ne ponosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

INVEGA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati INVEGU

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

Primjena u odraslih

Preporučena doza za odrasle je 6 mg jedanput dnevno i uzima se ujutro. Liječnik može povećati ili smanjiti dozu u rasponu doza od 3 mg do 12 mg jednom dnevno za shizofreniju ili 6 mg do 12 mg jedanput dnevno za shizoafektivni poremećaj. To ovisi o tome kako će lijek djelovati na Vas.

Primjena u adolescenata

Preporučena početna doza za liječenje shizofrenije u adolescenata dobi 15 godina i starijih je 3 mg jedanput na dan uzeta ujutro.

Za adolescente težine 51 kg ili više, doza se može povisiti u rasponu od 6 mg do 12 mg jedanput na dan.

Za adolescente težine manje od 51 kg doza se može povisiti na do 6 mg jedanput na dan.

Vaš liječnik će odlučiti koliko lijeka ćete dobiti. Količina ovisi o tome kako će lijek djelovati na Vas.

Kako i kada uzeti lijek INVEGA

Ovaj lijek mora se uzeti kroz usta i treba ga progutati u cijelosti, s vodom ili drugom tekućinom. Ne smije se žvakati, lomiti ili usitnjavati.

Ovaj lijek se uzima svako jutro uz doručak ili bez doručka (natašte), i to na isti način svakoga dana. Nemojte izmjenjivati način uzimanja ovog lijeka i ne uzimajte ga jedan dan uz doručak, a drugi dan natašte.

Djelatna tvar, paliperidon, se otapa nakon gutanja, a ovojnica tablete prolazi kroz tijelo te se izbacuje kao tjelesni otpad.

Bolesnici s bubrežnim problemima

Liječnik Vam može prilagoditi dozu ovog lijeka na temelju funkcije bubrega.

Starije osobe

Liječnik Vam može smanjiti dozu lijeka ako imate smanjenu funkciju bubrega.

Ako uzmete više lijeka INVEGA nego što ste trebali

Obratite se odmah svom liječniku. Možete osjetiti pospanost, umor, abnormalne pokrete tijela, probleme s održavanjem ravnoteže i hodom, pospanost zbog niskog krvnog tlaka i nenormalne otkucaje srca.

Ako ste zaboravili uzeti lijek INVEGA

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite jednu dozu, uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Ako propustite dvije ili više doza, javite se svom liječniku.

Ako prestanete uzimati INVEGU

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek jer će prestati njegovo djelovanje. Ne smijete prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam to nije rekao liječnik, jer se simptomi bolesti mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako:

- se pojave krvni ugrušci u venama, naročito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji se mogu kretati kroz krvne žile prema plućima i uzrokovati bol u prsima i teškoće s disanjem. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah potražite savjet liječnika.
- imate demenciju (senilnost) i osjetite iznenadnu promijenu u mentalnom stanju ili iznenadnu slabost ili obamrlost lica, ruku ili nogu, naročito jedne strane, ili nerazumljivo pričate, čak i kratko vrijeme. Ovo bi mogli biti znakovi moždanog udara.
- osjetite vrućicu, ukočenost mišića, znojenje ili smanjenu razinu svijesti (poremećaj koji se naziva „neuroleptički maligni sindrom“). Može biti potrebna neodgodiva medicinska pomoć.
- ste muškarac i osjećate produljenu i bolnu erekciju. To se zove prijavizam i može biti potrebna neodgodiva medicinska pomoć.
- osjetite nevoljne ritmičke pokrete jezika, usta i lica. Može biti potreban prekid terapije paliperdomom.
- doživite tešku alergijsku reakciju koja se očituje vrućicom, naticanjem usta, lica, usana ili jezika, nedostatkom zraka, svrbežom, kožnim osipom i ponekad padom krvnog tlaka (što vodi do „anafilaktičke reakcije“).

Vrlo često: mogu utjecati na više od 1 na 10 osoba

- poteškoće s uspjavanjem ili ostankom u snu
- parkinsonizam: Ovo stanje može uključiti sporost pri kretanju ili oštećeno kretanje, osjećaj krutosti ili stegnutosti mišića (što uzrokuje trzajne pokrete), a ponekad i pokrete uz „zamrzavanje“ te ponovno pokretanje. Ostali znakovi parkinsonizma uključuju spori hod uz vučenje nogu, tremor u mirovanju, pojačano lučenje slina i/ili slinjenje i gubitak izraza lica.
- nemir
- osjećaj pospanosti ili smanjene pozornosti
- glavobolja.

Česte nuspojave: mogu utjecati na do 1 na 10 osoba

- infekcija prsišta (bronhitis), uobičajeni simptomi prehlade, infekcija sinusa, infekcija mokraćnih puteva, osjećaj gripe
- porast težine, pojačan apetit, gubitak težine, smanjen apetit
- ushićeno raspoloženje (manija), razdražljivost, depresija, tjeskoba
- distonija: Ovo stanje uključuje spore ili kontinuirane nevoljne mišićne kontrakcije. Iako može uključiti bilo koji dio tijela (te može dovesti do nenormalnog držanja), distonija često uključuje mišiće lica, uz nenormalne pokrete očiju, usta, jezika i čeljusti.
- omaglica
- diskinezija: Ovo stanje uključuje nevoljne mišićne pokrete te može uključiti ponavljajuće, pokrete s povećanim mišićnim tonusom, grčevite pokrete ili trzaje.
- tremor (drhtanje)
- zamagljen vid
- prekid provođenja između gornjih i donjih dijelova srca, abnormalno električno provođenje u srcu, produljenje srčanog QT intervala, spori srčani ritam, brzi srčani ritam
- nizak krvni tlak nakon ustajanja (kao posljedica toga, neki ljudi koji uzimaju INVEGU mogu osjećati nesvjesticu, omaglicu ili se mogu onesvjestiti nakon što iznenada ustanu ili sjednu), visoki krvni tlak
- grlobolja, kašalj, začepljen nos
- bol u trbuhu, nelagoda u trbuhu, povraćanje, mučnina, zatvor, proljev, poremećena probava, suha usta, zubobolja

- povišene jetrene transaminaze u krvi
- svrbež, osip
- bol u kostima ili mišićima, bol u leđima, bol u zglobovima
- gubitak menstrualnog ciklusa
- vrućica, slabost, umor.

Manje česte nuspojave: mogu utjecati na do 1 na 100 osoba

- upala pluća, infekcija dišnih puteva, infekcija mokraćnog mjehura, infekcija uha, upala krajnika
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj trombocita (krvne stanice koje pomažu pri zaustavljenju krvarenja), anemija, smanjen broj crvenih krvnih stanica
- INVEGA može podići razinu hormona koji se zove „prolaktin” što se vidi u krvnim pretragama (što može ili ne mora uzrokovati simptome). Kada se pojave simptomi visokog prolaktina, oni mogu uključiti: (u muškaraca) oticanje dojki, poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcija ili druge spolne disfunkcije, (u žena) nelagodu u dojčkama, curenje mlijeka iz dojki, izostanak menstruacije ili druge probleme s ciklusom.
- šećerna bolest ili pogoršanje postojeće šećerne bolesti, visok šećer u krvi, povećan opseg struka, gubitak apetita koji za posljedicu ima pothranjenost i nisku tjelesnu težinu, visoki trigliceridi u krvi (masnoća)
- tardivna diskinezija (trajni pokreti lica, jezika i drugih dijelova tijela koje ne možete kontrolirati). Odmah obavijestite liječnika ako osjetite nevoljne ritmične pokrete jezika, usta ili lica. Možda će biti potrebno prekinuti uzimati lijek INVEGA.
- poremećaj spavanja, zbunjenost, smanjena spolna želja, nemogućnost postizanja orgazma, nervoza, noćne more.
- konvulzije (napadaji), kratkotrajna nesvjestica, nestrpljiva potreba za pokretanjem dijelova tijela, omaglica nakon ustajanja, poremećaj pažnje, problem s govorom, gubitak ili nenormalan osjet okusa, smanjen osjećaj kože na bol i dodir, osjećaj peckanja, bockanja ili obamrlosti kože
- preosjetljivost očiju na svjetlost, infekcija oka ili „crveno oko”, suho oko
- osjećaj vrtoglavice (vertigo), zvonjenje u ušima, bol u uhu
- nepravilni otkucaji srca, abnormalan električni zapis srca (elektrokardiogram ili EKG), treperenje ili osjećaj udaranja u prsima (palpitacije)
- nizak krvni tlak
- nedostatak zraka, zviždanje pri disanju, krvarenje iz nosa
- otečen jezik, infekcija želuca ili crijeva, poteškoće s gutanjem, prekomjerno izlaženje zraka ili vjetrovi
- povišen GGT (jetreni enzim koji se zove gama-glutamilttransferaza) u krvi, povišeni jetreni enzimi u krvi
- koprivnjača, gubitak kose, ekcem, akne
- povišenje CPK (keratin fosfokinaza) u krvi, enzim koji se ponekad oslobađa pri pucanju mišića, mišićni grčevi, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićna slabost, bol u vratu
- inkontinencija (gubitak kontrole) mokraćne, učestalo mokrenje, nemogućnost mokrenja, bol pri mokrenju
- erektilni poremećaj, poremećaj ejakulacije
- propuštena menstruacija ili drugi problemi s ciklusom (u žena), curenje mlijeka iz dojki, spolna disfunkcija, bol dojki, nelagoda u dojčkama
- oticanje lica, usta, očiju ili usana, oticanje tijela, ruku i nogu
- zimica, povišenje tjelesne temperature
- promjena načina hoda
- osjećaj žeđi
- bol u prsima, nelagoda u prsima, osjećaj lošeg stanja
- pad.

Rijetke nuspojave: mogu utjecati na do 1 na 1000 osoba

- infekcija oka, gljivična infekcija noktiju, infekcija kože, upala kože uzrokovana grinjama

- opasno nizak broj određene vrste bijelih krvnih stanica, koje su u krvi potrebne za obranu od infekcije
- pad vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije, povišenje eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica) u krvi
- teška alergijska reakcija koju karakterizira vrućica, otečena usta, lice, usne ili jezik, nedostatak zraka, svrbež, kožni osip i ponekad pad krvnog tlaka, alergijska reakcija
- šećer u urinu
- neprimjereno lučenje hormona koji kontrolira volumen mokraće
- po život opasne komplikacije nekontrolirane šećerne bolesti
- opasno prekomjerni unos vode, nizak šećer u krvi, prekomjerno pijenje vode, povišen kolesterol u krvi
- mjesečarenje
- izostanak pokreta ili odgovora na poticaje u budnom stanju (katatonija)
- nedostatak emocija
- maligni neuroleptički sindrom (zbunjenost, smanjenje ili gubitak svijesti, visoka temperatura i teška ukočenost mišića)
- gubitak svijesti, poremećaj ravnoteže, nenormalna koordinacija
- problem s krvnim žilama u mozgu, koma radi nekontrolirane šećerne bolesti, neodgovaranje na podražaj, niska razina svijesti, drhtanje glave
- glaukom (povišen tlak u očnoj jabučici), pojačano suženje, crvenilo očiju, problemi s pokretanjem očiju, preokretanje očiju
- atrijska fibrilacija (nenormalan srčani ritam), brzi otkucaji srca nakon ustajanja
- krvni ugrušci u venama naročito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile do pluća i tako uzrokovati bol u prsima i teškoće s disanjem. Ako primjetite bilo koji od ovih simptoma odmah potražite medicinsku pomoć
- smanjenje kisika u dijelovima tijela (zbog smanjenja protoka krvi), crvenilo uz osjećaj vrućine
- poteškoće s disanjem tijekom spavanja (apneja tijekom spavanja), brzo, plitko disanje
- upala pluća uzrokovana udisanjem hrane, začepljenje dišnih puteva, poremećaj glasa
- blokada crijeva, inkontinencija stolice, vrlo tvrda stolica, nedostatak pokretanja mišića crijeva što uzrokuje blokadu
- žuta boja kože i očiju (žutica)
- upala gušterače
- ozbiljna alergijska reakcija praćena oticanjem, koja može uključiti grlo i dovesti do otežanog disanja
- zadebljavanje kože, suha koža, crvenilo kože, promjena boje kože, perutava koža ili vlasište koje svrbi, perut
- pucanje mišićnih vlakana i bol u mišićima (rabdomioliza), nenormalno držanje
- prijavizam (produljena erekcija penisa koja može zahtijevati operativni zahvat)
- razvoj dojki u muškaraca, povećanje žlijezdi u dojkama, iscjedak iz dojki, iscjedak iz rodnice
- kašnjanje menstruacije, povećanje dojki
- vrlo niska tjelesna temperatura, sniženje tjelesne temperature
- simptomi ustezanja.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- plućna kongestija
- povišen inzulin (hormon koji kontrolira razinu šećera u krvi) u krvi.

Slijedeće nuspojave primijećene su uz primjenu drugog lijeka, jako sličnog paliperidonu, a zove se risperidon, tako da se one mogu očekivati i s INVEGOM: poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem, ostali problem s krvnim žilama u mozgu, zvuk pucketanja u plućima i težak ili po život opasan osip s mjehurićima i ljuštenjem kože koji može započeti u i oko usta, nosa, očiju i genitalija i koji se širi na druge dijelove tijela (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza). Jednako tako može doći do problema s okom tijekom operacije katarakte. Tijekom operacije katarakte, može doći

do stanja oka nazvanog intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS) ukoliko uzimate ili ste uzimali INVEGU. Ako trebate ići na operaciju katarakte, obavezno obavijestite svog liječnika oftalmologa da uzimate ovaj lijek.

Dodatne nuspojave u adolescenata

Adolescenti su općenito doživjeli nuspojave slične onima koje su zabilježene u odraslih osim sljedećih nuspojava koje su zabilježene češće:

- osjećaj pospanosti ili smanjene pozornosti
- parkinsonizam: Ovo stanje može uključiti sporost pri kretanju ili oštećeno kretanje, osjećaj krutosti ili stegnutosti mišića (što uzrokuje trzajne pokrete), a ponekad čak i pokrete uz „zamrzavanje” te ponovno pokretanje. Ostali znakovi parkinsonizma uključuju spori hod uz vučenje nogu, nevoljno drhtanje u mirovanju, pojačano lučenje slina i/ili slinjenje i gubitak izraza lica.
- porast tjelesne težine
- uobičajeni simptomi prehlade
- nemir
- nevoljno drhtanje
- bol u želucu
- curenje mlijeka iz dojki kod djevojaka
- oticanje dojki kod dečki
- akne
- problem s govorom
- infekcija želuca ili crijeva
- krvarenje iz nosa
- infekcija uha
- visoki trigliceridi u krvi (masnoća)
- osjećaj vrćenja (vrtoglavica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati INVEGU

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru/boci i kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Boce: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Bocu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Blisteri: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INVEGA sadrži

Djelatna tvar je paliperidon

Jedna INVEGA tableta s produljenim oslobađanjem od 3 mg sadrži 3 mg paliperidona.
Jedna INVEGA tableta s produljenim oslobađanjem od 6 mg sadrži 6 mg paliperidona.
Jedna INVEGA tableta s produljenim oslobađanjem od 9 mg sadrži 9 mg paliperidona.
Jedna INVEGA tableta s produljenim oslobađanjem od 12 mg sadrži 12 mg paliperidona.

Drugi sastojci su:

Jezgra obložene tablete:

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearatna kiselina
butilhidroksitoluen (E321)
željezov oksid (žuti) (E172) (samo tablete od 3 i 12 mg)
polietilenoksid 7000K
željezov oksid (crveni) (E172)
hidroksietilceluloza
polietilenglikol 3350
celulozaacetat
željezov oksid (crni) (E172) (samo tablete od 9 mg)

Obojana ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol 400 (samo tablete od 6, 9 i 12 mg)
željezov oksid (žuti) (E172) (samo tablete od 6 i 12 mg)
željezov oksid (crveni) (E172) (samo tablete od 6 i 9 mg)
laktoza hidrat (samo tablete od 3 mg)
triacetin (samo tablete od 3 mg)
karnauba vosak

Tinta za označavanje tableta:

željezov oksid (crni) (E172)
propilenglikol
hipromeloza

Kako INVEGA izgleda i sadržaj pakiranja

INVEGA tablete s produljenim oslobađanjem imaju oblik kapsule. Tablete od 3 mg su bijele s otisnutom oznakom „PAL 3”, tablete od 6 mg su bež boje s otisnutom oznakom „PAL 6”, tablete od 9 mg su roze s otisnutom oznakom „PAL 9”, a tablete od 12 mg su tamnožute s otisnutom oznakom „PAL 12”. Sve tablete dostupne su u pakiranjima sljedećih veličina:

- Boce: Tablete se isporučuju u plastičnoj boci s plastičnim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna boca sadrži ili 30 ili 350 tableta. Jedna boca sadrži dvije vrećice sa silika gelom, koje su priložene da bi upile vlagu i održale tablete suhima.
- Blisteri: Tablete se isporučuju u blisterima pakiranjima u kutije po 14, 28, 30, 49, 56 i 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>.