I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

INVEGA 3 mg retard tabletta
INVEGA 6 mg retard tabletta
INVEGA 9 mg retard tabletta
INVEGA 12 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

3 mg paliperidon retard tablettánként.
6 mg paliperidon retard tablettánként.
9 mg paliperidon retard tablettánként.
12 mg paliperidon retard tablettánként.

Ismert hatású segédanyag
A 3 mg-os tabletták 13,2 mg laktózt tartalmaznak.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta.

Háromrétegű, kapszula formájú, fehér, 11 mm hosszú és 5 mm átmérőjű, „PAL 3" jelzésű tabletta.
Háromrétegű, kapszula formájú, bézs színű, 11 mm hosszú és 5 mm átmérőjű, „PAL 6" jelzésű tabletta.
Háromrétegű, kapszula formájú, rózsaszín, 11 mm hosszú és 5 mm átmérőjű, „PAL 9" jelzésű tabletta.
Háromrétegű, kapszula formájú, sárga, 11 mm hosszú és 5 mm átmérőjű, „PAL 12" jelzésű tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az INVEGA schizophrenia kezelésére felnőttek valamint 15 éves vagy idősebb serdülők számára javallott.

Az INVEGA a schizoaffectív zavarok kezelésére javallott felnőttek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Schizophrenia (felnőttek)
A schizophrenia kezelésére az INVEGA javasolt adagja felnőtteknek naponta egyszer 6 mg, reggel bevéve. Kezdeti dózistitrálás nem szükséges. Néhány betegnél előnyös lehet alacsonyabb vagy magasabb dózis adása a javasolt napi egyszeri 3 mg-12 mg dózistartományon belül. Ha szükséges, az adagot csak a klinikai státusz ismételt értékelése után szabad módosítani. Ha dózisemelés szükséges, azt ajánlott 3 mg/napos ütemben, és általában több mint 5 napos időközönként megtenni.

Schizoaffectív zavarok (felnőttek)
A schizoaffectív zavarok kezelésére az INVEGA javasolt adagja felnőtteknek naponta egyszer 6 mg, reggel bevéve. Kezdeti dózistitrálás nem szükséges. Néhány betegnél előnyös lehet magasabb dózis adása a javasolt napi egyszeri 6 mg-12 mg dózistartományon belül. Ha szükséges, az adagot csak a klinikai státusz ismételt értékelése után szabad módosítani. Ha dózisemelés szükséges, azt ajánlott 3 mg/napos ütemben, és általában több mint 4 napos időközönként megtenni.

Átállítás más antipszichotikumokra
Speciálisan az INVEGA-ról más antipszichotikumra átállított betegektől szisztematikusan összegyűjtött adatok nem állnak rendelkezésre. Az antipszichotikumok eltérő farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságai miatt orvosi ellenőrzés szükséges, ha a más antipszichotikumra történő átállítás orvosi szempontból indokolt.

Idősek
Normál vesefunkciójú (≥80 ml/perc) idős betegek adagolási javaslatai azonosak a normál vesefunkciójú felnőtt betegekével. Az idős betegek veseműködése azonban csökkent lehet, ezért a vesefunkció állapotának függvényében a dózis módosítására lehet szükség (lásd: *Vesekárosodás*). Idős, demens betegeknél a stroke kockázata esetén az INVEGA-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). Az INVEGA biztonságosságát és hatásosságát a 65 évesnél idősebb schizoaffectív zavarban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás
Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Mivel az INVEGA-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ilyen betegeknél óvatosság ajánlott.

Vesekárosodás
Enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥50 - <80 ml/perc) szenvedő betegeknél az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 3 mg. Az adag a klinikai válasz és tolerabilitás függvényében naponta egyszer 6 mg-ra emelhető.

Közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥10 - <50 ml/perc) szenvedő betegeknél az INVEGA ajánlott kezdő adagja 3 mg minden másnap, mely naponta egyszer 3 mg-ra emelhető a klinikai státusz ismételt értékelése után. Mivel az INVEGA-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e 10 ml/perc alatt volt, ilyen betegeknél alkalmazása nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők
Schizophrenia: A schizophrenia kezelésére az INVEGA javasolt adagja 15 éves vagy idősebb serdülőknek naponta egyszer 3 mg, reggel bevéve.

Serdülők 51 kg alatti testsúllyal: az INVEGA ajánlott maximális napi adagja 6 mg.

Serdülők legalább 51 kg testsúllyal: az INVEGA ajánlott maximális napi adagja 12 mg.

Ha indokolt, az adagot csak a beteg egyedi szükségletén alapuló klinikai státusz ismételt értékelése után szabad módosítani. Ha dózisemelés szükséges, azt ajánlott 3 mg/napos ütemben, és általában több mint 5 napos időközönként megtenni. Az INVEGA schizofrenia kezelése során mutatott biztonságosságát és hatásosságát 12-14 éves serdülők esetében nem igazolták A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. Az INVEGA-nak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Schizoaffectív zavarok: Az INVEGA schizoaffectív zavarok kezelése során mutatott biztonságosságát és hatásosságát 12-17 éves betegek esetében nem vizsgálták vagy nem igazolták. Az INVEGA-nak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Egyéb különleges betegcsoportok
Nem, rassz vagy dohányzási státusz alapján nincs szükség az INVEGA adagjának módosítására.

Az alkalmazás módja
Az INVEGA szájon át alkalmazandó. Az INVEGA-t egészben, folyadékkal együtt kell bevenni, nem szabad szétrágni, eltörni vagy összezúzni. A hatóanyag egy fel nem szívódó héjban található, melyet abból a célból terveztek, hogy a hatóanyagot szabályozott ütemben szabadítsa fel. A tabletta héja az egyéb nem oldódó magösszetevőkkel együtt ürül ki a szervezetből. A betegeknek nem kell aggódniuk, ha alkalmanként székletükben tablettának látszó dolgot vesznek észre.

Az INVEGA étkezéshez viszonyított bevételén nem szabad változtatni (lásd 5.2 pont). A betegnek meg kell mondani, hogy az INVEGA-t mindig éhgyomorra vagy mindig reggelivel együtt vegye be, és ne váltogassa az éhgyomorra vagy étkezéssel együtt történő bevételt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a riszperidonnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A paliperidonnal kezelt schizoaffectív zavarban szenvedő betegeket gondosan monitorozni kell a lehetséges mániás-depresszív tünetváltás felismerése érdekében.

QT-távolság
Óvatosan kell eljárni, ha az INVEGA-t olyan betegeknek írják fel, akik ismert szív- és érrendszeri betegségben szenvednek vagy a családi kórtörténetükben QT-megnyúlás fordult elő, továbbá ha más, feltételezetten QT-megnyúlást okozó gyógyszereket is használnak egyidejűleg.

Neuroleptikus malignus szindróma
Neuroleptikus malignus szindrómát (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) – melynek jellemzői a hyperthermia, izommerevség, autonóm instabilitás, az öntudat zavara és a szérum emelkedett kreatinin-foszfokinázszintje – jelentettek a paliperidon alkalmazása esetén. További klinikai jelek lehetnek a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. Ha a betegnél NMS-re utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, minden antipszichotikum adását meg kell szakítani, köztük az INVEGA-ét is.

Tardív diszkinézia/extrapiramidális tünetek
A dopaminreceptor-antagonista tulajdonságokkal rendelkező gyógyszereket összefüggésbe hozták elsősorban a nyelv és/vagy az arc ritmikus, akaratlan mozgásaival jellemzett tardív diszkinézia indukciójával. Ha a tardív diszkinézia jelei és tünetei megjelennek, valamennyi antipszichotikum, köztük az INVEGA adásának megszakítása megfontolandó.

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik pszichostimulánst (pl. metilfenidát) és paliperidont kapnak egyidejűleg, mivel extrapiramidális tünetek jelentkezhetnek az egyik vagy mindkét gyógyszer beállításakor. A stimuláns kezelés fokozatos abbahagyása javasolt (lásd 4.5 pont).

Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis
Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis eseményeket jelentettek az antipszichotikumok mellett, beleértve az INVEGA-t is. Nagyon ritkán (< 1/10 000 beteg) jelentettek agranulocytosist a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során. A kezelés első néhány hónapjában monitorozni kell azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében klinikailag jelentős alacsony fehérvérsejtszám vagy gyógyszer indukálta leukopenia/neutropenia fordult elő, és a fehérvérsejtszám egyéb oki tényezők nélküli, klinikailag jelentős csökkenése első jelénél meg kell fontolni az INVEGA abbahagyását. Klinikailag jelentős neutropeniás betegeknél a lázat vagy a fertőzésre utaló egyéb tüneteket vagy panaszokat körültekintően kell monitorozni, és a beteget azonnal kezelni kell, ha ilyen tünetek vagy panaszok előfordulnak. Súlyos neutropeniás (abszolút neutrofilszám < 1 x 10^9/l) betegeknél az INVEGA-t abba kell hagyni, és a fehérvérsejtszámot annak rendeződéséig ellenőrizni kell.

Hyperglykaemia és diabetes mellitus
Paliperidon-kezelés során hyperglykaemiáról, diabetes mellitusról és a már meglévő diabetes súlyosbodásáról számoltak be. Néhány esetben előzetes testsúlygyarapodást jelentettek, amely prediszponáló faktor lehet. Nagyon ritkán ketoacidózis, ritkán diabeteses kóma társulását jelentették. Megfelelő klinikai monitorozás ajánlott a hatályos antipszichotikumok alkalmazására vonatkozó ajánlásoknak megfelelően. Bármilyen atípusos antipszichotikummal, köztük az INVEGA-val kezelt betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemia tüneteit (mint polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), valamint a diabeteses betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem romlott-e a glükóz-kontroll.

Súlygyarapodás
INVEGA alkalmazásakor jelentős súlygyarapodást figyeltek meg. A testsúlyt rendszeresen ellenőrízni kell.

Hyperprolactinaemia
Szövettenyészeten végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a prolaktin stimulálhatja a sejtosztódást a humán emlődaganatokban. Bár a klinikai és epidemiológiai vizsgálatok eddig nem mutattak az antipszichotikumok alkalmazásával való egyértelmű összefüggést, a releváns kórtörténettel rendelkező betegeknél óvatosság ajánlott. A paliperidont óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél prolaktin-függő daganatok valószínűsíthetőek.

Orthostaticus hypotensio
A paliperidon alfa-blokkoló aktivitása miatt néhány betegnél orthostaticus hypotensiót okozhat. Az INVEGA-val (3, 6, 9 és 12 mg) végzett három, placebokontrollos, 6-hetes, rögzített dózisú vizsgálat összesített adatai alapján, az INVEGA-val kezelt betegek 2,5%-ánál jelentettek orthostaticus hypotensiót, összehasonlítva a placebóval kezeltek 0,8%-ával. Az INVEGA-t óvatosan kell alkalmazni ismert kardiovaszkuláris betegségben (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus vagy ischaemia, ingerületvezetési zavarok), cerebrovaszkuláris betegségben vagy olyan állapotokban, amelyek a beteget hypotensióra hajlamossá teszik (pl. dehidráció és hypovolaemia).

Görcsrohamok
Az INVEGA-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében görcsrohamok fordultak elő, vagy egyéb olyan állapotokban, melyek a görcsroham-küszöböt potenciálisan csökkentik.

Gasztrointesztinális obstrukció lehetősége
Mivel az INVEGA tabletta nem deformálódik és nem változtatja meg észrevehetően az alakját a tápcsatornában, az INVEGA-t rendszerint nem szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek súlyos gasztrointesztinális szűkülete (patológiás vagy iatrogén) van, vagy dysphagiában szenvednek, vagy akiknél a tabletták lenyelése jelentős nehézséget okoz. Ritkán beszámoltak obstruktív tünetekről ismert

szűkülettel rendelkező betegeknél, akik nem deformálódó, szabályozott hatóanyag-leadású készítményt szedtek. A gyógyszerforma szabályozott hatóanyag-leadású kialakítása miatt az INVEGA-t csak olyan betegeknél szabad alkalmazni, akik képesek a tablettát egészben lenyelni.

A gasztrointesztinális tranzitidő csökkenésével járó állapotok
Olyan állapotok, melyek rövidebb gasztrointesztinális tranzitidővel járnak, pl. krónikus, súlyos hasmenéssel társuló betegségek, a paliperidon csökkent felszívódását eredményezhetik.

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidon plazmakoncentrációja emelkedik, ezért egyes betegeknél szükség lehet a dózis módosítására (lásd 4.2 és 5.2 pont). 10 ml/perc alatti kreatinin-clearance-ű betegekről nem állnak rendelkezésre adatok. Paliperidont nem szabad alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e 10 ml/perc alatt van.

Májkárosodás
Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok. Óvatosság ajánlott, ha ilyen betegeknél paliperidont alkalmaznak.

Demenciában szenvedő idős betegek
Az INVEGA-t nem vizsgálták demenciában szenvedő idős betegeken. A riszperidonnal nyert tapasztalatok érvényesnek tekinthetők paliperidonra is.

Általános mortalitás
Más atípusos antipszichotikumokkal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal és kvetiapinnal kezelt, demenciában szenvedő idős betegek 17, kontrollos klinikai vizsgálatának metaanalízise során a mortalitás megnövekedett kockázatát tapasztalták a placebóhoz viszonyítva. A riszperidonnal kezeltek körében a mortalitás 4%, míg a placebóval kezelteknél 3,1% volt.

Cerebrovaszkuláris mellékhatások
Néhány atípusos antipszichotikummal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal kezelt, demenciában szenvedő betegcsoport randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálataiban a cerebrovaszkuláris mellékhatások kockázatának kb. 3-szoros növekedését figyelték meg. Ennek a fokozott kockázatnak a mechanizmusa nem ismert. Az INVEGA-t óvatosan kell alkalmazni stroke-kockázati tényezőkkel rendelkező idős, demens betegeknél.

Parkinson-kór és Lewy-testes demencia
Az INVEGA felírásakor az orvosoknak mérlegelniük kell az előny/kockázat arányát a Parkinson-kórban vagy a Lewy-testes demenciában szenvedő betegek esetében, mivel mindkét csoportban a neuroleptikus malignus szindróma fokozott kockázatával, valamint az antipszichotikumok iránti fokozott érzékenységgel lehet számolni. Az extrapiramidális tüneteken túl a megnövekedett érzékenység megnyilvánulási formája lehet a zavartság, a tompultság és a gyakori elesésekkel járó testtartási instabilitás.

Priapismus
Alfa-adrenerg-blokkoló hatású antipszichotikus gyógyszerek mellett (beleértve a riszperidont is) beszámoltak priapismus kialakulásáról. A forgalomba hozatalt követően paliperidonnal, a riszperidon aktív metabolitjával kapcsolatban is jelentettek priapismust. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy kérjenek sürgősségi orvosi ellátást, ha a priapismus 3-4 órán belül nem múlik el.

A testhőmérséklet szabályozása
Az antipszichotikus gyógyszereknek tulajdonítják, hogy megzavarják a szervezet maghőmérséklet-csökkentő képességét. Megfelelő óvatosság ajánlott, ha az INVEGA-t olyan betegeknek írják fel, akiknél előfordulnak olyan állapotok, amelyek hozzájárulhatnak a test maghőmérsékletének emelkedéséhez, mint pl. kimerítő testedzés, extrém hőexpozíció, antikolinerg aktivitással rendelkező gyógyszerek egyidejű szedése vagy dehidráció-expozíció.

Vénás thromboembolia
Beszámoltak vénás thromboembolia (VTE) eseteiről antipszichotikus gyógyszerek alkalmazásakor. Mivel az antipszichotikumokkal kezelt betegeknél gyakran megjelennek a VTE szerzett kockázati tényezői, az INVEGA-kezelés előtt és alatt a VTE összes lehetséges kockázati tényezőjét azonosítani kell, és megelőző intézkedéseket kell tenni.

Antiemetikus hatás
Paliperidonnal végzett preklinikai vizsgálatokban antiemetikus hatást figyeltek meg. Ez a hatás, amennyiben emberben előfordul, elfedheti bizonyos gyógyszerek túladagolásának jeleit és tüneteit, vagy olyan állapotokat mint a bélelzáródás, a Reye-szindróma és az agydaganat.

Gyermekek és serdülők
Az INVEGA szedatív hatását szorosan monitorozni kell ebben a betegcsoportban. Az INVEGA-val kezelteknél a szedatív hatást javíthatja az INVEGA adagolási időpontjának megváltoztatása.

A tartós hyperprolactinaemia serdülők növekedésére és szexuális érésére kifejtett lehetséges hatása miatt meg kell fontolni az endokrinológiai státusz rendszeres klinikai értékelését, beleértve a testsúly, testmagasság mérését, a szexuális érés, a menstruációs működés monitorozását és további, a prolactinnal potenciálisan összefüggő hatás értékelését.

Az INVEGA kezelés alatt el kell végezni még az extrapiramidális tünetek és további mozgászavarok vizsgálatát is.

A gyermekekre vonatkozó különleges adagolási útmutatásokat lásd a 4.2 pontban.

Intraoperatív floppy iris szindróma (IFIS)
Katarakta-műtét során intraoperatív floppy iris szindrómát (IFIS) figyeltek meg α_1a-adrenerg antagonista hatású gyógyszerekkel, mint például az INVEGA-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az IFIS növelheti a műtét alatt és azt követően fellépő, a szemmel összefüggő komplikációk kockázatát. A műtétet megelőzően a szemsebésznek tudnia kell a jelenleg vagy korábban szedett α_1a-adrenerg antagonista hatású gyógyszerekről. A katarakta műtét előtt megszakított α_1-blokkoló kezelés lehetséges előnyét nem igazolták, azt az antipszichotikus kezelés megszakításával járó kockázattal szemben mérlegelni kell.

Segédanyagok
Laktóz tartalom *(csak a 3 mg-os tablettákra vonatkozik)*
Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium tartalom
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Óvatosság ajánlott, ha az INVEGA-t olyan gyógyszerekkel együtt rendelik, amelyekről tudott, hogy a QT-távolság megnyúlását okozzák, mint pl. IA. osztályba tartozó antiaritmiás szerekkel (pl. kinidin, dizopiramid), III. osztályba sorolt antiaritmiás szerekkel (amiodaron, szotalol), néhány antihisztaminnal, néhány más antipszichotikummal és néhány malériellenes készítménnyel (pl. meflokvin).

Az INVEGA potenciális hatása más készítményekre
A paliperidon várhatóan nem okoz klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciókat olyan gyógyszerekkel, melyeket a citokróm P450 izoenzimek metabolizálnak. Az *in vitro* kísérletek eredményei szerint a paliperidon nem indukálja a CYP1A2 aktivitását.

A paliperidon elsődleges központi idegrendszeri hatásai miatt (lásd 4.8 pont) az INVEGA-t más központi idegrendszerre ható készítményekkel pl. anxiolitikumokkal, a legtöbb antipszichotikummal, hipnotikumokkal, ópiátokkal, stb. vagy alkohollal együtt óvatosan kell alkalmazni.

A paliperidon antagonizálhatja a levodopa és más dopamin-agonisták hatását. Ha ezt a kombinációt szükségesnek ítélik, különösen a Parkinson-kór végstádiumában, minden ilyen gyógyszer legalacsonyabb hatásos adagját kell felírni.

Potenciális orthostaticus hypotensiót okozó (lásd 4.4 pont) hatása miatt additív hatás figyelhető meg, ha az INVEGA-t más ilyen hatású készítményekkel, pl. egyéb antipszichotikumokkal vagy triciklikus antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák.

Óvatosság ajánlott, ha paliperidont más olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről tudott, hogy a görcsroham-küszöböt csökkentik (fenotiazinok, vagy butirofenonok, klozapin, triciklikus antidepresszánsok vagy szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI), tramadol, meflokvin, stb.).

Az INVEGA és lítium közötti interakciót nem tanulmányozták, mindemellett nem valószínű, hogy farmakokinetikai interakcióba lépnének egymással.

A naponta egyszeri 12 mg INVEGA egyidejű alkalmazása nátrium-divalproát retard tablettával (naponta egyszer 500 mg-2000 mg) nem befolyásolta a valproát egyensúlyi állapotú farmakokinetikáját. Az INVEGA egyidejű alkalmazása nátrium-divalproát retard tablettával fokozta a paliperidon-expozíciót (lásd alább).

Más készítmények potenciális hatása az INVEGA-ra
In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 minimálisan részt vehetnek a paliperidon metabolizmusában, de sem *in vitro* sem *in vivo* nincsenek arra utaló jelek, hogy ezek az izoenzimek jelentős szerepet játszanak a paliperidon metabolizmusában. Az INVEGA paroxetinnel, egy hatékony CYP2D6-gátlóval történő egyidejű alkalmazása nem mutatott klinikailag jelentős hatást a paliperidon farmakokinetikájára. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a paliperidon P-glikoprotein- (P-gp-) szubsztrát.

Az INVEGA napi egyszeri és 200 mg karbamazepin napi kétszeri együttes adása kb. 37%-kal csökkentette a paliperidon átlagos egyensúlyi állapotú C_{max}- és AUC-értékét. Ezt a csökkenést jelentős mértékben a paliperidon renalis clearance-ének 35%-os növekedése okozta, valószínűleg a renális P-glikoprotein karbamazepin általi indukciójának eredményeként. A vizelettel változatlan formában ürülő hatóanyag mennyiségének kismértékű csökkenése arra utal, hogy a paliperidon CYP-metabolizmusát vagy biohasznosulását kis mértékben érintette a karbamazepin együttadása. A karbamazepin nagyobb adagjainál a paliperidon plazmaszintjeinek nagyobb mértékű csökkenése alakulhat ki.

Karbamazepin-kezelés megkezdésekor az INVEGA adagját újra kell értékelni, és szükség szerint emelni kell. Fordított esetben, karbamazepin-kezelés abbahagyásakor az INVEGA adagját ugyancsak újra kell értékelni, és szükség szerint csökkenteni kell. A teljes indukció eléréséhez kb. 2-3 hét szükséges, és az induktor megszüntetésekor a hatás hasonló időtartam alatt cseng le. Más induktor gyógyszereknek vagy növényeknek, pl. rifampicin vagy orbáncfű (*Hypericum perforatum*) hasonló hatásai lehetnek a paliperidonra.

A gasztrointesztinális tranzitidőt befolyásoló gyógyszerek, pl. a metoklopramid, a paliperidon abszorpcióját befolyásolhatják.

Az egyszeri 12 mg-os adag INVEGA egyidejű alkalmazása nátrium-divalproát retard tablettával (két 500 mg-os tabletta naponta egyszer) a paliperidon C_{max}- és AUC-értékének mintegy 50%-os emelkedéséhez vezetett. Mérlegelni kell az INVEGA-adag csökkentését, amennyiben a klinikai értékelést követően az INVEGA-t valproáttal egyidejűleg alkalmazzák.

Az INVEGA riszperidonnal történő egyidejű alkalmazása
Az INVEGA és orális riszperidon egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel a paliperidon a riszperidon aktív metabolitja, és a két szer kombinációja additív paliperidon-expozícióhoz vezethet.

Az INVEGA pszichostimulánsokkal történő egyidejű alkalmazása
A pszichostimulánsok (pl. metilfenidát) és a paliperidon kombinált alkalmazása extrapiramidális tüneteket okozhat az egyik vagy mindkét kezelés megváltoztatásakor (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők
Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a paliperidon tekintetében. Állatokon végzett kísérletekben a paliperidonnak nem volt teratogén hatása, de a reproduktív toxicitás más típusait megfigyelték (lásd 5.3 pont). Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (így paliperidonnak) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, fokozott izomtónus, csökkent izomtónus, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az INVEGA-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Ha terhesség alatt a gyógyszer elhagyása szükséges, azt nem szabad hirtelen megtenni.

Szoptatás
A paliperidon oly mértékben választódik ki az anyatejbe, hogy a szoptatott csecsemőre való hatása valószínű, ha a szoptató nőnek terápiás adagokat adnak. Az INVEGA nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység
A preklinikai vizsgálatok során lényegi hatásokat nem figyeltek meg.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A paliperidon kis- vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, a lehetséges idegrendszeri és látást befolyásoló hatások miatt (lásd 4.8 pont).

Ezért a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az INVEGA iránti egyéni érzékenységük megállapításáig ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Felnőttek

A biztonságossági profil összefoglalása

A felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett gyógyszer-mellékhatások a következő voltak: fejfájás, insomnia, szedáció/somnolentia, parkinsonismus, akathisia, tachycardia, tremor, dystonia, felső légúti fertőzés, szorongás, szédülés, súlynövekedés, hányinger, agitatio, constipatio, hányás, fáradtság, depressio, dyspepsia, diarrhoea, szájszárazság, fogfájás, csont- és izomrendszeri fájdalom, hypertensio, asthenia, hátfájdalom, QT-megnyúlással járó EKG és köhögés.

Dózisfüggőnek látszó gyógyszer-mellékhatások voltak: fejfájás, szedáció/somnolentia, parkinsonismus, akathisia, tachycardia, dystonia, szédülés, tremor, felső légúti fertőzés, dyspepsia valamint csont- és izomrendszeri fájdalom.

A schizoaffectív zavarral kapcsolatos vizsgálatokban az INVEGA-val egyidejű antidepresszáns vagy hangulatjavító kezelésben részesülő csoport egészének tagjai nagyobb arányban tapasztaltak nemkívánatos eseményeket, mint azok az alanyok, akik INVEGA-monoterápiában részesültek.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban a felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok során és forgalomba hozatal után jelentett, a paliperidonnal összefüggő összes gyógyszer-mellékhatás található, az INVEGA klinikai vizsgálataiból számított gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: *nagyon gyakori* (≥1/10), *gyakori* (≥1/100 - <1/10), *nem gyakori* (≥1/1000 - <1/100), *ritka* (≥1/10 000 - <1/1000), *nagyon ritka* (<1/10 000) és *nem ismert* (a rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervezeten belüli szerv-osztály	**Mellékhatás**				
	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	**Gyakori**	**Nem gyakori**	**Ritka**	**Nem ismert**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		bronchitis, felső légúti fertőzés, sinusitis, húgyúti fertőzés, influenza	pneumonia, légúti fertőzés, cystitis, fülfertőzés, tonsillitis	szemfertőzés, onychomycosis, cellulitis, acarodermatitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			csökkent fehérvérsejtszám, thrombocytopenia, anaemia, csökkent hematokritérték	agranulocytosis[c], neutropenia, emelkedett eosinophilszám	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				anaphylaxiás reakció, túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek			hyperprolactinaemia[a]	elégtelen antidiuretikus hormonkiválasztás[c], cukor jelenléte a vizeletben	

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		súlynövekedés, étvágynövekedés, súlycsökkenés, étvágycsökkenés	diabetes mellitus[d], hyperglykaemia, megnövekedett derékkörfogat, anorexia, emelkedett plazma trigliceridszint	vízmérgezés, diabeteses ketoacidosis[c], hypoglykaemia, polydipsia, emelkedett plazma koleszterinszint	hyperinsulinaemia
Pszichiátriai kórképek	insomnia[e]	mania, agitatio, depressio, szorongás	alvászavarok, zavart állapot, csökkent libido, anorgasmia, idegesség, rémálmok	catatonia, somnambulismus, tompultság[c]	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	parkinsonismus[b], akathisia[b], szedáció/somnolentia, fejfájás	dystonia[b], szédülés, dyskinesia[b], tremor[b]	tardív dyskinesia, convulsio[e], syncope, pszichomotoros hiperaktivitás, poszturális szédülés, figyelemzavar, dysarthria, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia	neurolepticus malignus szindróma, cerebralis ischaemia, nem reagál az ingerekre[c], eszméletvesztés, csökkent tudatszint[c], diabeteses coma[c], egyensúlyzavar, koordinációs zavar, fej remegése[c]	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás	photophobia, conjunctivitis, száraz szem	glaucoma, szemmozgási rendellenesség[c], szemgolyó-forgás[c], fokozott könnyezés, kötőhártya hyperaemia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			vertigo, tinnitus, fülfájdalom		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		atrioventricularis blokk, ingervezetési zavar, QT-megnyúlással járó EKG, bradycardia, tachycardia	sinus arrhythmia, rendellenes EKG, palpitatio	pitvarfibrilláció, posturalis orthostaticus tachycardia szindróma[c]	
Érbetegségek és tünetek		orthostaticus hypotensio, hypertensio	hypotensio	tüdőembólia, vénás thrombosis, ischaemia, kipirulás	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		pharyngolaryngealis fájdalom, köhögés, orrdugulás	dyspnoe, sípoló légzés, epistaxis	alvási apnoe szindróma, hyperventilatio, aspirációs pneumonia, légutak pangása, dysphonia	pulmonalis pangás

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hasi fájdalom, hasi diszkomfort, hányás, hányinger, constipatio, diarrhoea, emésztési zavar, szájszárazság, fogfájás	nyelvduzzanat, gastroenteritis, dysphagia, flatulencia	pancreatitis[c], vékonybél-elzáródás, ileus, széklet inkontinencia, faecaloma[c], cheilitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		emelkedett transzamináz-szint	emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, emelkedett májenzimértékek	icterus	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		pruritus, bőrkiütés	urticaria, alopecia, ekcéma, acne	angiooedema, gyógyszer okozta bőrkiütés[c], hyperkeratosis, száraz bőr, erythema, bőrelszíneződés, seborrhoeás dermatitis, korpásodás	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		csont- és izomrendszeri fájdalom, hátfájdalom, arthralgia,	emelkedett plazma kreatin-foszfokináz-szint, izomgörcsök, ízületi merevség, ízületi duzzanat, izomgyengeség, nyaki fájdalom	rhabdomyolysis[c], rendellenes testtartás[c]	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			vizelet-inkontinencia, pollakisuria, vizeletretenció, dysuria		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				újszülöttkori gyógyszerelvonási tünetegyüttes (lásd 4.6 pont)[c]	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		amenorrhoea	erectilis dysfunctio, ejakulció zavara, menstruáció zavara, galactorrhoea, sexuális dysfunctio, emlőfájdalom, emlő diszkomfort	priapismus[c] menstruáció késése[c], gynaecomastia, emlők vérbősége, emlő megnagyobbodása[c], emlőváladékozás, hüvelyváladékozás	

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		pyrexia, asthenia, fáradtság	arcödéma, oedema[e], hidegrázás, emelkedett testhőmérséklet, rendellenes járás, szomjúság, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, rossz közérzet	hypothermia[c], csökkent testhőmérséklet[c], gyógyszermegvonási szindróma[c], induratio[c],	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			elesés		

[a] Lásd alább: hyperprolactinaemia.
[b] Lásd alább: extrapiramidális tünetek.
[c] Nem figyelték meg INVEGA-val végzett klinikai vizsgálatok során, de a forgalomba hozatalt követően paliperidonnal megfigyelték.
[d] Placebokontrollos pivotális vizsgálatokban az INVEGA-val kezelt betegek 0,05%-ánál számoltak be diabetes mellitusról szemben a placebocsoport 0%-os arányával. Az összes klinikai vizsgálatból származó össz-incidencia 0,14% volt az összes INVEGA-val kezelt betegnél.
[e] **Az álmatlanság tartalmazza:** elalvási és átalvási probléma; **a convulsio tartalmazza:** grand mal convulsio; **az oedema tartalmazza:** generalizált oedema, perifériás oedema, ujjbenyomatot megtartó oedema. **A menstruáció zavara tartalmazza:** rendszertelen menstruáció, oligomenorrhoea.

A riszperidon gyógyszerformákkal megfigyelt nemkívánatos hatások
A paliperidon a riszperidon aktiv metabolitja, ezért ezeknek a hatóanyagoknak (beleértve az orális és az injekciós formát) mellékhatás profilja vonatkozik egymásra. Kiegészítve a fenti mellékhatásokat, a riszperidon készítmények alkalmazásakor a következő mellékhatásokat figyelték meg, és ezek előfordulhatnak INVEGA-val.
Pszichiátriai kórképek: alvással összefüggő evési zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek: cerebrovascularis zavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek: floppy iris szindróma (intraoperatív)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek: szörtyzörejek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis

Kiválasztott mellékhatások leírása
Extrapiramidális tünetek (extrapyramidal symptoms; EPS)
A schizophreniás betegeken végzet klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg különbséget a placebo, illetve az INVEGA 3 mg-os és 6 mg-os adagja között. Az extrapiramidális tünetek dózisfüggőségét az INVEGA két magasabb adagjánál (9 mg és 12 mg) figyelték meg. A schizoaffectív zavarban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatokban az extrapiramidális tünetek magasabb incidenciáját figyelték meg az összes dóziscsoportban a placebócsoporthoz viszonyítva, bár nem találtak egyértelmű összefüggést az alkalmazott adaggal.

Az extrapiramidális tünetek a következő esetek összesített analízisén alapulnak: parkinsonismus (ide tartozik a fokozott nyálelválasztás, a musculoskeletalis merevség, parkinsonismus, nyáladzás, izomrigiditás fogaskerék-tünettel, bradykinesia, hypokinesia, lárvaarc, izomfeszesség, akinesia, tarkómerevség, izommerevség, parkinsonos járás és rendellenes glabella reflex, Parkinson-kórra jellemző

nyugalmi tremor) akathisia (ide tartozik az akathisia, nyugtalanság, hyperkinesia és a nyugtalan láb szindróma), dyskinesia (dyskinesia, izomrángatózás, choreoathetosis, athetosis és myoclonus), dystonia (ide tartozik a dystonia, hypertonia, torticollis, akaratlan izomösszehúzódások, izomkontraktúra, blepharospasmus, oculogyria, nyelvbénulás, facialis spasmus, laryngospasmus, myotonia, opisthotonus, oropharyngealis spasmus, pleurothotonus, nyelvspazmus és szájzár) és tremor. Megjegyzendő, hogy a tünetek szélesebb skálája került felsorolásra, amelyek nem feltétlenül extrapiramidális eredetűek.

Súlygyarapodás
A schizophreniás betegeken végzett klinikai vizsgálatokban összehasonlították azon betegek arányát, akik elérték a ≥7%-os testsúlynövekedési kritériumot: azt találták, hogy a súlygyarapodás gyakorisága az INVEGA 3 mg-os és 6 mg-os adagjánál a placebóhoz hasonló, míg a placebóval összehasonlítva az INVEGA 9 mg-os és 12 mg-os adagjánál a testsúlygyarapodás gyakoribb volt.

A schizoaffectív zavarban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatokban az INVEGA-val kezelt betegek nagyobb arányban (5%) tapasztaltak ≥7%-os testsúlygyarapodást, mint a placebóval kezelt alanyok (1%). A két dóziscsoportot vizsgáló klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a ≥7%-os testsúlygyarapodás az alacsonyabb dózisú (3 mg-6 mg) csoportban 3%-ban, a magas dózisú (9 mg-12 mg) csoportban 7%-ban, a placebocsoportban pedig 1%-ban fordult elő.

Hyperprolactinaemia
A schizophreniás betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a szérum prolaktinszint-értékének emelkedését figyelték meg az INVEGA-val kezelt betegek 67%-ánál. Esetleges prolaktinszint-emelkedésre utaló mellékhatásokat (pl. amenorrhoea, galactorrhoea, menstruációs zavarok, gynaecomastia) a betegek összesen 2%-ánál jelentettek. A szérum prolaktinszintjének maximális átlagos növekedését általában a kezelés 15. napján figyelték meg, de a prolaktin a kiindulási szint felett maradt a vizsgálat végén is.

A gyógyszercsoportra jellemző hatások
QT-megnyúlás, kamrai aritmiák (kamrafibrilláció, ventricularis tachycardia), hirtelen bekövetkező megmagyarázhatatlan halál, szívmegállás és *torsade de pointes* előfordulhatnak antipszichotikumok alkalmazásakor. Vénás thromboembolia eseteit, köztük tüdőembólia és mélyvénás trombózis eseteit jelentették az antipszichotikus készítmények esetén. Gyakoriságuk nem ismert.

A paliperidon a riszperidon aktív metabolitja. A riszperidon biztonságossági profilja alkalmazható a paliperidonra.

Idősek
Schizophreniában szenvedő idős betegeken végzett vizsgálatban a biztonságossági profil hasonló volt, mint nem idős betegek esetében. Idős, demens betegeken az INVEGA-val nem végeztek vizsgálatokat. Néhány más atípusos antipszichotikummal végzett klinikai vizsgálat során a halálozás és cerebrovaszkuláris események megnövekedett kockázatáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők
A biztonságossági profil összefoglalása
Az általános biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez a paliperidon retard tabletta egy rövid távú és két hosszú távú, 12 éves és idősebb, schizophreniában szenvedő serdülőkön végzett vizsgálatában. Az összesített, schizophreniában szenvedő, INVEGA-val kezelt serdülő populáció (12 éves és idősebb, N = 545) esetén a mellékhatások típusa és gyakorisága hasonló volt a felnőttekéhez, kivéve az alább felsoroltakat, ezek gyakrabban fordultak elő INVEGA-val kezelt serdülőknél, mint INVEGA-val kezelt felnőtteknél (és gyakrabban fordultak elő, mint a placebóval kezelteknél): serdülőknél nagyon gyakoriként (≥1/10) jelentették: szedáció/somnolentia, parkinsonismus, súlynövekedés, felső légúti

fertőzés, akathisia és tremor, valamint serdülőknél gyakoriként (≥1/100) jelentették: hasi fájdalom, galactorrhoea, gynaecomastia, akne, dysarthria, gastroenteritis, epistaxis, fül fertőzése, emelkedett trigliceridszint a vérben és vertigo.

Extrapiramidális tünetek (extrapyramidal symptoms; EPS)
A serdülőkön végzett, rövid távú, placebokontrollos, fix dózisú klinikai vizsgálatban az EPS gyakoribb volt az INVEGA összes adagja esetén a placebóhoz képest, és a nagyobb adagoknál az incidencia magasabb volt. Az összes, serdülőkön végzett vizsgálatot figyelembe véve az EPS gyakoribb volt serdülőknél, mint felnőtteknél az INVEGA minden adagja esetén.

Súlygyarapodás
A serdülőkön végzett rövid távú, placebokontrollos, fix dózisú klinikai vizsgálatban a ≥7%-os súlygyarapodást elérő betegek százalékos előfordulása nagyobb volt az INVEGA-val kezelt csoportban (a dózistól függően 6%-19%) a placebóval kezeltekhez képest (2%). Nem találtak egyértelmű összefüggést az alkalmazott adaggal. Mérsékelt (4,9 kg) súlygyarapodást jelentettek a kétéves, hosszú távú vizsgálatban mindkét, a kettős vak, illetve a nyílt elrendezésben INVEGA-val kezelteknél.

Serdülőknél a súlygyarapodást a normál növekedéssel járó súlygyarapodással összevetve kell értékelni.

Prolaktinszint
Az INVEGA schizophreniában szenvedő serdülőkön végzett, 2 évig tartó nyílt vizsgálatában az emelkedett szérum prolaktinszint nők 48%-ánál és férfiak 60%-ánál fordult elő. Olyan mellékhatást, amely emelkedett prolaktinszintet feltételez (pl.: amenorrhoea, galactorrhoea, menstruációs zavarok, gynaecomastia) összességében a betegek 9,3%-ánál jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A várható jelek és tünetek általában a paliperidon ismert farmakológiai hatásainak fokozódásából származnak, mint pl. álmosság és szedáció, tachycardia és hypotensio, QT-megnyúlás és extrapiramidális tünetek. Túladagolással kapcsolatban *torsades de pointes*-et és kamrafibrillációt jelentettek. Akut túladagolás esetén gondolni kell arra, hogy többféle gyógyszer is szóba kerülhet.

A túladagolás kezelésének megtervezésekor és a gyógyulás során figyelembe kell venni a gyógyszer retard jellegét. A paliperidonnak nincs specifikus antidotuma. Általános támogató kezelést kell alkalmazni. A légutak átjárhatóságát biztosítani kell, és azt fent kell tartani adekvát oxigénellátás és lélegeztetés mellett. Azonnal el kell kezdeni a kardiovaszkuláris monitorozást, beleértve a folyamatos EKG-monitorozást is, az esetlegesen előforduló aritmiák miatt. A hypotensiót és a keringés összeomlását megfelelő beavatkozásokkal, például intravénás folyadékpótlással és/vagy szimpatomimetikumok adásával kell kezelni. Aktív szén, valamint hashajtó együttes adása megfontolandó. Súlyos extrapiramidális tünetek esetén antikolinerg szereket kell adni. A közeli megfigyelést és ellenőrzést a beteg felépüléséig folytatni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: psycholepticumok, egyéb antipszichotikumok ATC kód: N05AX13

Az INVEGA a (+)- és (-)-paliperidon racém keverékét tartalmazza.

Hatásmechanizmus
A paliperidon a monoamin-hatások szelektív gátlószere, amelynek farmakológiai tulajdonságai különböznek a klasszikus neuroleptikumokétól. A paliperidon erősen kötődik a szerotoninerg 5-HT2- és a dopaminerg D_2-receptorokhoz. A paliperidon blokkolja az $alfa_1$-adrenerg receptorokat is, és kisebb mértékben a H_1-hisztaminerg és $alfa_2$-adrenerg receptorokat. A (+)- és (-)-paliperidon enantiomérek farmakológiai aktivitása minőségileg és mennyiségileg azonos.

A paliperidon nem kötődik kolinerg receptorokhoz. Ugyan a paliperidon erős D_2-antagonista, amelyről feltételezik, hogy enyhíti a schizophrenia pozitív tüneteit, kevesebb katalepsziát okoz, és kisebb mértékben csökkenti a motoros funkciót, mint a hagyományos neuroleptikumok. A domináló központi szerotonin-antagonizmus csökkentheti annak esélyét, hogy a paliperidon extrapiramidális mellékhatásokat okozzon.

Klinikai hatásosság
Schizophrenia
Az INVEGA hatásosságát a schizophrenia kezelésében három multicentrikus, placebokontrollos, kettős vak, 6-hetes vizsgálatban értékelték olyan betegeken, akik megfeleltek a schizophrenia DSM-IV kritériumainak. Az INVEGA adagjai, amelyek különbözőek voltak a három vizsgálat során, naponta egyszeri 3 mg és 15 mg között változtak. Az elsődleges hatásossági végpontot a teljes Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) pontszámának csökkenéseként definiálták, amint az alábbi táblázat mutatja. A PANSS egy olyan validált többtételes leltár, amely a pozitív tünetek, a negatív tünetek, az összefüggéstelen gondolatok, a nem kontrollált ellenségesség/izgatottság, és a szorongás/depresszió értékelésére szolgáló öt tényezőt tartalmaz. Az INVEGA valamennyi vizsgált adagja a 4. napon vált külön a placebóétól ($p < 0,05$). Az előre meghatározott másodlagos végpontok a Személyes és Szociális Funkcionális Skála (Personal and Social Performance (PSP) scale) és az Összesített Klinikai Benyomás – Súlyosság Skála (Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale) voltak. Mindhárom vizsgálatban az INVEGA a PSP és CGI-S alapján jobb volt a placebónál. A hatásosságot is mérték – a PANSS össz pontszám ≥30%-os csökkenéseként definiált – kezelésre adott válasz másodlagos végpontként való kiszámításával.

Schizophreniás betegeken végzett klinikai vizsgálatok: Schizophrenia Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) összpontszám – változások a vizsgálat megkezdése és a végpont között – LOCF (az utolsó megfigyelési adat továbbvitelével) az R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 és R076477-SCH-305 vizsgálatokban: Intent-to-Treat (beválogatás szerinti betegek) analízis alapján					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Kiindulási átlagérték (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Átlagos változás (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23.3 (20,12)
P-érték (placebóval szemben)			<0,001	<0,001	<0,001
Az LS átlagok különbsége (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)

R076477-SCH-304 Kiindulási átlagérték (SD) Átlagos változás (SD) P-érték (placebóval szemben) Az LS átlagok különbsége (SE)	(N = 105) 93,6 (11,71) -8,0 (21,48)		(N = 111) 92,3 (11,96) -15,7 (18,89) 0,006 -7,0 (2,36)		(N = 111) 94,1 (11,42) -17,5 (19,83) <0,001 -8,5 (2,35)
R076477-SCH-305 Kiindulási átlagérték (SD) Átlagos változás (SD) P-érték (placebóval szemben) Az LS átlagok különbsége (SE)	(N = 120) 93,9 (12,66) -2,8 (20,89)	(N = 123) 91,6 (12,19) -15,0 (19,61) <0,001 -11,6 (2,35)		(N = 123) 93,9 (13,20) -16,3 (21,81) <0,001 -12,9 (2,34)	

Megjegyzés: A pontszámok negatív változása javulásra utal. Mindhárom vizsgálatban aktív kontrollt (10 mg olanzapint) alkalmaztak. LOCF = last observation carried forward (az utolsó megfigyelési adat továbbvitele). A Pozitív és Negatív Szindróma Skála 1-től 7-ig terjedő változatát alkalmazták. Az R076477-SCH-305 vizsgálatban 15 mg-os adagot is alkalmaztak, de az eredmények nincsenek feltüntetve, mivel ez a maximális ajánlott napi 12 mg-os adag felett van.

Klinikai schizophrenia-vizsgálatok: a reagáló betegek aránya az R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 és R076477-SCH-305 vizsgálatokban az LOCF végponton: Intent-to-Treat (beválogatás szerinti betegek) analízis					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303 N Reagáló betegek, n (%) Nem reagáló betegek, n (%) P-érték (placebóval szemben)	 126 38 (30,2) 88 (69,8) --		 123 69 (56,1) 54 (43,9) < 0,001	 122 62 (50,8) 60 (49,2) 0,001	 129 79 (61,2) 50 (38,8) < 0,001
R076477-SCH-304 N Reagáló betegek, n (%) Nem reagáló betegek, n (%) P-érték (placebóval szemben)	 105 36 (34,3) 69 (65,7) --		 110 55 (50,0) 55 (50,0) 0,025		 111 57 (51,4) 54 (48,6) 0,012
R076477-SCH-305 N Reagáló betegek, n (%) Nem reagáló betegek, n (%) P-érték (placebóval szemben)	 120 22 (18,3) 98 (81,7) --	 123 49 (39,8) 74 (60,2) 0,001		 123 56 (45,5) 67 (54,5) < 0,001	

Egy hosszú távú vizsgálatban, ahol a hatás fennmaradását kívánták felmérni, az INVEGA a placebóhoz képest szignifikánsan hatásosabb volt a tünetmentesség fenntartásában és a schizophrenia relapszusának késleltetésében. Miután a betegeket INVEGA-val (naponta egyszer 3 mg-15 mg dózistartományban) 6 hétig kezelték akut epizód miatt, és további 8 hétig stabilizálták, kettős vak módszerrel randomizálták őket vagy az INVEGA-kezelés folytatására vagy placebo adására mindaddig, amíg a schizophrenia tünetei ki nem újultak. Hatásossági okokból a vizsgálatot korábban leállították, mert az INVEGA-val kezelt betegeknél a kiújulásig tartó idő szignifikánsan hosszabb volt a placebóval összehasonlítva (p=0,0053).

Schizoaffectív zavar
Az INVEGA hatásosságát a schizoaffectív zavar pszichotikus vagy mániás tüneteinek akut kezelésében két placebokontrollos, 6 hetes klinikai vizsgálatban nem időskorú felnőtt betegeken vizsgálták. A vizsgálatba bevont egyének 1.) megfeleltek a DSM-IV osztályozás schizoaffectív zavarra vonatkozó kritériumainak, amit a DSM-IV zavarokkal kapcsolatos strukturált klinikai interjúval támasztottak alá, 2.) a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) szerinti összpontszámuk legalább 60 volt és 3.) feltűnő hangulati tüneteik voltak, amit a Young-féle mániaskálán (Young Mania Rating Scale – YMRS) és/vagy a 21-es Hamilton Depresszió Skálán (Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D 21) elért legalább 16-os pontszám igazolt. A populáció a schizoaffectív bipoláris és depresszív típusokat is magába foglalta. Az egyik ilyen klinikai vizsgálatban a hatásosságot 211 olyan alanynál vizsgálták, akik az INVEGA-t változó adagolásban (napi 3 mg-12 mg közötti adagban) kapták. A másik vizsgálatban a hatásosságot 203 alany esetében vizsgálták, akiket két különböző adag INVEGA-val kezelt csoport egyikébe soroltak be: az egyik csoport adagja napi 6 mg volt, 3 mg-ra történő csökkentés lehetőségével (n = 105), a másikban napi 12 mg-ot kaptak, 9 mg-ra történő csökkentés lehetőségével (n = 98). Mindkét tanulmányban voltak olyan alanyok, akik az INVEGA-t monoterápiában kapták, illetve kombinációban hangulatjavítókkal és/vagy antidepresszánsokkal. A betegek a gyógyszereket reggel vették be, étkezéstől függetlenül. A hatásosságot a PANSS segítségével mérték fel.

A PANSS alapján a 6. héten, a változó adagolású (napi 3 mg-12 mg közötti adagok, az átlagos modális adag napi 8,6 mg volt) klinikai vizsgálatbeli INVEGA csoportban illetve a 2 adagszintes vizsgálatbeli magasabb adagos (napi 12 mg, 9 mg-ra történő csökkentés lehetőségével) csoportban a hatásosság egyaránt nagyobb volt, mint a placebocsoportban. A 2 adagszintes vizsgálatbeli alacsonyabb adagos (napi 6 mg, 3 mg-ra történő csökkentés lehetőségével) csoportban az INVEGA nem különbözött szignifikánsan a placebocsoporttól a PANSS-mérések értelmében. Mindkét vizsgálatban csupán néhány alany kapott 3 mg-os adagot, így e dózis hatásosságát nem lehetett megállapítani. Az YMRS (másodlagos hatásossági skála) mérések alapján a mániás tünetek statisztikailag jelentősebb javulását figyelték meg a változó dózisú vizsgálatban résztvevő betegeknél, illetve a második vizsgálatban magasabb INVEGA dózissal kezelt egyéneknél.

A két vizsgálat eredményeit egybevetve (összesített vizsgálati adatok), a placebóhoz viszonyítva a monoterápiában vagy hangulatjavítókkal és/vagy antidepresszánsokkal egyidejűleg alkalmazott INVEGA enyhítette a schizoaffectív zavar pszichotikus és mániás tüneteit a végponton. Összességében azonban a monoterápiában alkalmazott gyógyszer hatásának mértéke, figyelembe véve a PANSS és YMRS eredményeit, meghaladta az antidepresszánsokkal és/vagy hangulatjavítókkal egyidejűleg történő alkalmazás esetében megfigyelt hatást. Másfelől a vizsgált összpopulációban az egyidejűleg hangulatjavítót és antidepresszánsokat kapó betegeknél az INVEGA nem volt hatásos a pszichotikus tünetekre, de ez a populáció kisebb volt (30 reagáló a paliperidon csoportban és 20 a placebocsoportban). Továbbá az SCA-3001 vizsgálatban az ITT populációban a PANSS-sal mért hatás a pszichotikus tünetekre érthetően kevésbé volt nyilvánvaló, és nem mutat statisztikai jelentőséget az egyidejűleg hangulatjavítókat és/vagy antidepresszánsokat kapó betegeknél. Az INVEGA hatását a depresszív tünetekre ezekben a vizsgálatokban nem igazolták, azonban igazolást nyert hosszú távú vizsgálatban a paliperidon hosszú hatású injekció gyógyszerformájával kapcsolatban (további leírás a fejezetben később található).

Az alcsoportok vizsgálata nem fedett fel semmilyen adatot, amely azt igazolta volna, hogy a gyógyszerre adott válasz nemtől, kortól vagy földrajzi régiótól függene. Nem állt rendelkezésre elég adat a gyógyszerre adott válasz rassz szerinti eltéréseinek vizsgálatához. A hatásosságot is felbecsülték a kezelésre adott – a PANSS összpontszám 30%-os vagy annál nagyobb és a CGI-C pontszám 2 ponttal vagy annál kevesebbel történő csökkenéseként definiált – válasz másodlagos végpontként való kiszámítása révén.

Klinikai schizoaffectív zavar-vizsgálatok: elsődleges hatásossági paraméter, PANSS összpontszám változása a kiindulási értékhez képest az R076477-SCA-3001 és R076477-SCA-3002 vizsgálatokban: Intent-to-Treat (beválogatás szerinti betegek) analízis				
	Placebo	INVEGA alacsonyabb dózis (3-6 mg)	INVEGA magasabb dózis (9-12 mg)	INVEGA változó dózis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001 Kiindulási átlagérték (SD) Átlagos változás (SD) P-érték (placebóval szemben) Az LS átlagok különbsége (SE)	(N = 107) 91,6 (12,5) -21,7 (21,4)	(N = 105) 95,9 (13,0) -27,4 (22,1) 0,187 -3,6 (2,7)	(N = 98) 92,7 (12,6) -30,6 (19,1) 0,003 -8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002 Kiindulási átlagérték (SD) Átlagos változás (SD) P-érték (placebóval szemben) Az LS átlagok különbsége (SE)	(N = 93) 91,7 (12,1) -10,8 (18,7)			(N = 211) 92,3 (13,5) -20,0 (20,23) < 0,001 -13,5 (2,63)

Megjegyzés: A pontszámok negatív változása javulásra utal. LOCF = last observation carried forward (az utolsó megfigyelési adat továbbvitele).

Klinikai schizoaffectív zavar-vizsgálatok: másodlagos hatásossági paraméter, a reagáló betegek aránya az R076477-SCA-3001 és R076477-SCA-3002 vizsgálatok LOCF végpontján: Intent-to-Treat (beválogatás szerinti betegek) analízis				
	Placebo	INVEGA alacsonyabb dózis (3-6 mg)	INVEGA magasabb dózis (9-12 mg)	INVEGA változó dózis (3-12 mg)
R076477-SCA-3001 N Reagáló betegek, n (%) Nem reagáló betegek, n (%) P-érték (placebóval szemben)	 107 43 (40,2) 64 (59,8) --	 104 59 (56,7) 45 (43,3) 0,008	 98 61 (62,2) 37 (37,8) 0,001	
R076477-SCA-3002 N Reagáló betegek, n (%) Nem reagáló betegek, n (%) P-érték (placebóval szemben)	 93 26 (28,0) 67 (72,0) --			 210 85 (40,5) 125 (59,5) 0,046
A kezelésre adott választ a PANSS összpontszámnak ≥30%-os, továbbá a CGI-C pontszámnak ≤2 ponttal a kiindulási érték alá történő csökkenéseként definiálták.				

Egy, a hatás fenntartásának értékelését célzó hosszú távú vizsgálatban a paliperidon hosszú hatású injekciós gyógyszerformája a skizoaffektív zavar tünet kontroll fenntartása, valamint a pszichotikus, mániás és depresszív relapszus késleltetésése tekintetében szignifikánsan hatásosabb volt a placebóhoz képest. Az akut pszichotikus vagy hangulati zavar 13 hetes paliperidon hosszú hatású injekciós gyógyszerformájával (50 mg-tól 150 mg-ig terjedő adagokkal) történt sikeres kezelését követő további 12 hetes stabilizálást követően a betegeket a vizsgálat 15 hónapos, kettős vak relapszus pervenciós periódusára randomizálták, a betegek folytatták a paliperidon hosszú hatású injekciós

gyógyszerformájával vagy a placebóval történő kezelést mindaddig, amíg a schizoaffektív tünetek megjelenését nem észlelték. Ez a klinikai vizsgálat szignifikánsan hosszabbnak mutatta a relapszusig eltelt időt a paliperidon hosszú hatású injekciós gyógyszerformájával kezelt betegeknél a placebóval kezeltekhez képest ($p < 0,001$).

Gyermekek és serdülők
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az INVEGA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a schizoaffectív zavarok kezelését illetően. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

A schizophrenia kezelése esetén az INVEGA hatásosságát 12-14 éves serdülők esetén nem igazolták.

Az INVEGA schizophreniában szenvedő serdülők kezelésében mutatott hatásosságát (INVEGA N = 149, placebo N = 51) egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 6 hetes, a testsúly alapján fix adagolású vizsgálatban értékelték, amelyben 1,5 mg/nap-tól 12 mg/nap-ig terjedő adagokat alkalmaztak a kezelési csoportokban. A bevont betegek 12-17 évesek voltak, a schizophrenia diagnózisa DSM IV-nek megfelelő volt. A hatásosságot a PANSS alkalmazásával értékelték. Ez a vizsgálat a közepes dóziscsoportban igazolta INVEGA hatásosságát a schizophreniában szenvedő serdülőknél. A másodlagos, adagolás alapján végzett értékelés a naponta egyszer adott 3 mg, 6 mg és 12 mg adagok hatásosságát igazolta.

Serdülők schizophrenia vizsgálata R076477-PSZ-3001: 6 hetes, fix dózisú, placebokontrollos, Intent-to-Treat Analysis (beválogatás szerinti betegek) analízis, LOCF végpont változása a kiindulási értékhez képest.				
	Placebo N=51	INVEGA Alacsony dózis 1,5 mg N=54	INVEGA Közepes dózis 3 vagy 6 mg* N=48	INVEGA Magas dózis 6 vagy 12 mg** N=47
PANSS pontszám változása				
Kiindulási átlagérték (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Átlagos változás (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-érték (*vs.* Placebo)		0,508	0,006	0,086
Az LS átlagok különbsége (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Reszponder Értékelés				
Reszponder, n (%)	17 (33.3)	21 (38.9)	31 (64.6)	24 (51.1)
Nem reagáló betegek, n (%)	34 (66.7)	33 (61.1)	17 (35.4)	23 (48.9)
P-érték (*vs.* placebo)		0.479	0.001	0.043
Reszponder meghatározása: PANSS összpontszám csökkenés a kiindulási értékhez képest: ≥ 20% Megjegyzés: A pontszám negatív változása javulást jelez. LOCF (last observation carried forward) = az utolsó megfigyelési adat továbbvitele.				

* Közepes dózisú csoport: 3 mg a < 51 kg testsúlyú betegek részére, 6 mg a ≥ 51 kg testsúlyú betegek részére.
** Magas dózisú csoport: 6 mg a < 51 kg testsúlyú betegek részére, 12 mg a ≥ 51 kg testsúlyú betegek részére.

Az INVEGA schizophreniában szenvedő serdülők (12 éves vagy idősebb) kezelése során mutatott hatásosságát egy rugalmas adagolású, 3 mg-tól 9 mg-ig terjedő adagokat alkalmazó, (INVEGA: N = 112, aripiprazol: N = 114) randomizált, kettős vak, aktív-kontrollos, 8 hetes, akut fázisú és 18 hetes, kettős vak, fenntartó fázisú vizsgálatban értékelték. A PANSS összpontszám kiindulási értékhez viszonyított változása számértékét tekintve hasonló volt a 8 hetes, illetve a 26 hetes értékek tekintetében az INVEGA és az aripiprazol kezelési csoportokban. Továbbá a ≥ 20% PANSS összpontszám javulást mutató betegek százalékos különbségének számértéke azonos volt a 26. héten a két kezelési csoportban.

Serdülők schizophrenia vizsgálata: R076477-PSZ-3003: 26-hetes, rugalmas adagolású, aktív-kontrollos, Intent-to-Treat (beválogatás szerinti betegek) analízis, LOCF végpont változása a kiindulási értékhez képest.		
	INVEGA 3-9 mg N=112	aripiprazol 5-15 mg N=114
PANSS pontszám változása **8 hét, akut végpont** Kiindulási átlagérték (SD) Átlagos változás (SD) P-érték (*vs.* aripiprazol) Az LS átlagok különbsége (SE)	 89,6 (12,22) -19,3 (13,80) 0,935 0,1 (1,83)	 92,0 (12,09) -19,8 (14,56)
PANSS összpontszám változása **26 hét, vépont** Kiindulási átlagérték (SD) Átlagos változás (SD) P-érték (*vs.* aripiprazol) Az LS átlagok különbsége (SE)	 89,6 (12,22) -25,6 (16,88) 0,877 -0,3 (2,20)	 92,0 (12,09) -26,8 (18,82)
Reszponder Értékelés **26 hét, végpont** Reszponder, n (%) Nem reagáló betegek, n (%) P-érték (*vs.* aripiprazol)	 86 (76,8) 26 (23,2) 0,444	 93 (81,6) 21 (18,4)
Reszponder meghatározása: PANSS összpontszám csökkenés a kiindulási értékhez képest: ≥ 20% Megjegyzés: A pontszám negatív változása javulást jelez. LOCF (last observation carried forward) = az utolsó megfigyelési adat továbbvitele.		

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ajánlott klinikai dózistartományban az INVEGA alkalmazását követően a paliperidon farmakokinetikája dózisfüggő.

Felszívódás
Egyszeri dózist követően az INVEGA kioldódási sebessége fokozatosan emelkedik, így a paliperidon plazmakoncentrációja egyenletesen növekedve megközelítőleg az adag bevétele után 24 órával éri el a plazmabeli csúcskoncentrációt (C_{max}). Az INVEGA napi egyszeri adása során a paliperidon egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációját a legtöbb egyénnél 4-5 nap alatt éri el.

A paliperidon a riszperidon aktív metabolitja. Az INVEGA hatóanyagleadási profilja minimális csúcspont-mélypont fluktuációt eredményez, összehasonlítva az azonnali hatóanyagleadású riszperidon-készítménynél megfigyelttel (fluktuációs index: 38% szemben a 125%-kal).

Az INVEGA alkalmazását követően a paliperidon abszolút orális biohasznosulása 28% (a 90%-os konfidencia intervallum 23-33%-ánál).

A paliperidon retard tablettát standard magas zsír- és kalóriatartalmú étellel adva a C_{max} és az AUC akár 50-60%-kal is magasabb lehet, mint éhgyomorra történő bevétel esetén.

Eloszlás
A paliperidon eloszlása gyors. Látszólagos eloszlási térfogata 487 l. A paliperidon plazmafehérje-kötődése 74%-os; elsősorban az α_1-glikoproteinsavhoz és albuminhoz kötődik.

Biotranszformáció és elimináció
^{14}C-gyel jelölt, azonnali hatóanyagleadású paliperidon egyszeri, 1 mg-os orális dózisát egy héttel követően az adag 59%-a változatlan formában választódott ki a vizeletbe, ami arra utal, hogy a paliperidon májmetabolizmusának mértéke nem jelentős. A bevitt radioaktivitás megközelítőleg 80%-a volt kimutatható a vizeletben, és 11%-a a székletben. *In vivo* négy metabolikus utat azonosítottak (dealkilálás, hidroxilálás, dehidrogenálás, benzizoxazol-hasadás), egyiken sem bomlik le a dózisnak több mint 6,5%-a. Habár az *in vitro* vizsgálatok alapján felmerült, hogy a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimeknek szerepe lehet a paliperidon lebontásában, *in vivo* vizsgálatok szerint nincs jelentős szerepük a paliperidon metabolizmusában. Populációs farmakokinetikai elemzések szerint az INVEGA alkalmazása után nincs kimutatható különbség a paliperidon látszólagos clearance-ében a CYP2D6-szubsztrátokat extenzíven avagy kis hatásfokkal metabolizálók között. Emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a paliperidon érdemben nem gátolja a citokróm P450-izoenzimek (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, és CYP3A5) által metabolizálódó gyógyszerek lebomlását. A paliperidon terminális eliminációs felezési ideje kb. 23 óra.

In vitro vizsgálatok során kimutatták, hogy a paliperidon egy P-glikoprotein szubsztrát, és magas koncentrációban a P-glikoprotein gyenge inhibitora. *In vivo* adatok nem állnak rendelkezésre, és a klinikai jelentőség ismeretlen.

Májkárosodás
A paliperidon nem metabolizálódik jelentősen a májban. Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B stádium) szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a szabad paliperidon plazmakoncentrációi hasonlóak voltak az egészséges személyekéhez. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (Child-Pugh C stádium) nincsenek adatok.

Vesekárosodás
A paliperidon eliminációja csökken a vesefunkció csökkenésével. A paliperidon teljes clearance-e 32%-kal csökkent az enyhe (kreatinin-clearance [CrCl] = 50 - <80 ml/perc), 64%-kal a közepes fokú (CrCl = 30 - <50 ml/perc), 71%-kal a súlyos (CrCl = <30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A paliperidon átlagos terminális eliminációs felezési ideje sorrendben 24, 40, ill. 51 óra volt enyhe, közepes, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a normál vesefunkciójú (CrCl ≥80 ml/perc) egyéneknél mért 23 órához képest.

Idősek
Egy idős betegeken (≥65 év, n = 26) végzett farmakokinetikai vizsgálat adatai szerint az INVEGA alkalmazását követően mért paliperidon látszólagos egyensúlyi állapotú clearance-e 20%-kal alacsonyabb volt, mint a nem időskorú (18-45 év, n = 28) vizsgálati populációban. Szkizofrén betegeket bevonó, populációs farmakokinetikai elemzésben azonban a kreatinin-clearance korfüggő csökkenésének korrekciója után az életkornak nem volt kimutatható hatása.

Serdülők
A paliperidon szisztémás expozíciója serdülőknél (15 éves és idősebb) azonos volt a felnőttekével. A <51 kg testsúlyú serdülők 23%-ánál figyeltek meg magasabb expozíciót az ≥51 kg testsúlyú serdülőkhöz képest. Az életkor önmagában nem befolyásolta a paliperidon expozíciót.

Rassz
Populációs farmakokinetikai elemzés nem talált rassz-függő különbségeket az INVEGA alkalmazását követően a paliperidon farmakokinetikájában.

Nem
Az INVEGA alkalmazását követően mért látszólagos paliperidon-clearance megközelítőleg 19%-kal alacsonyabb nőknél, mint férfiaknál. Ez a különbség nagy mértékben magyarázható a zsírmentes testtömegben és a kreatinin-clearance-ben mutatkozó nemi különbségekkel.

Dohányzás
Emberi májenzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a paliperidon nem szubsztrátja a CYP1A2-nek, ezért a dohányzás várhatóan nincs hatással a paliperidon farmakokinetikájára. Egy populációs farmakokinetikai analízis a dohányzóknál a paliperidon kissé alacsonyabb expozícióját mutatta a nem dohányzókkal szemben. Mindemellett nem valószínű, hogy az eltérésnek klinikai jelentősége lenne.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Paliperidonnal patkányon és kutyán végzett, ismételt dózistoxicitási vizsgálatok főként farmakológiai hatásokat mutattak, mint pl. a szedáció és az emlőmirigyekben és a genitáliákban mutatkozó prolaktin-függő hatások. A paliperidon patkányban és nyúlban nem volt teratogén. Riszperidonnal, mely patkányban és emberben nagy mértékben paliperidonná alakul, patkányon végzett reprodukciós vizsgálatok során csökkenést észleltek az utódok születési súlyában és túlélésében. Más dopamin-antagonisták, amikor azokat vemhes állatoknál alkalmazták, negatív hatással voltak az utódok tanulási képességére és motoros fejlődésére. A paliperidon nem volt genotoxikus egy tesztsorozatban. Patkánnyal és egérrel végzett orális riszperidon-karcinogenitási vizsgálatok (egérnél) hipofízis-adenoma, (patkánynál) pancreas szigetsejt-adenoma, (mindkét fajnál) emlőmirigy-adenoma növekedését mutatták. Ezek a daganatok kapcsolatba hozhatók a tartós D_2 dopaminreceptor-antagonizmussal és a hyperprolactinaemiával. A rágcsálók ezen daganatos elváltozásainak relevanciája az emberi alkalmazás kockázata szempontjából nem ismert.

Egy juvenilis patkányon végzett 7 hetes toxicitási vizsgálat során a szájon át 2,5 mg/kg/nap adagig alkalmazott paliperidon az AUC-n alapuló, klinikai expozícióval megközelítőleg azonos expozíciót eredményezett, és nem volt hatással a növekedésre, szexuális érésre, valamint reproduktív teljesítőképességet figyeltek meg. Hímeknél a paliperidon 2,5 mg/kg/nap-ig alkalmazott adagjai nem befolyásolták az idegrendszer- és viselkedés fejlődését. Nőstényeknél a 2,5 mg/kg/nap adag esetén tanulási képességre és memóriára kifejtett hatást figyeltek meg. A kezelés megszakítását követően ezt a hatást nem figyelték meg. Egy kutyákon végzett 40 hetes juvenilis toxicitási vizsgálatban a risperidon 5 mg/kg/nap orális adagja (amely nagymértékben paliperidonná alakul), az AUC-n alapuló, klinikai expozíció háromszoros értéke felett a szexuális érésre, a hosszú csontok növekedésére és a femur csontsűrűségre fejtett ki hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

3 mg
Tabletta mag
polietilén-oxid 200K
nátrium-klorid
povidon (K29-32)
sztearinsav
butil-hidroxitoluol (E321)
vas-oxid (sárga) (E172)
polietilén-oxid 7000K
vas-oxid (vörös) (E172)

hidroxietil-cellulóz
polietilén-glikol 3350
cellulóz-acetát

Tabletta bevonat
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
laktóz-monohidrát
triacetin
karnauba viasz

Jelölő festék
vas-oxid (fekete) (E172)
propilén-glikol
hipromellóz

6 mg
Tabletta mag
polietilén-oxid 200K
nátrium-klorid
povidon (K29-32)
sztearinsav
butil-hidroxitoluol (E321)
polietilén-oxid 7000K
vas-oxid (vörös) (E172)
hidroxietil-cellulóz
polietilén-glikol 3350
cellulóz-acetát

Tabletta bevonat
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
polietilén-glikol 400
vas-oxid (sárga) (E172)
vas-oxid (vörös) (E172)
karnauba viasz

Jelölő festék
vas-oxid (fekete) (E172)
propilén-glikol
hipromellóz

9 mg
Tabletta mag
polietilén-oxid 200K
nátrium-klorid
povidon (K29-32)
sztearinsav
butil-hidroxitoluol (E321)
polietilén-oxid 7000K
vas-oxid (vörös) (E172)

vas-oxid (fekete) (E172)
hidroxietil-cellulóz
polietilén-glikol 3350
cellulóz-acetát

Tabletta bevonat
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
polietilén-glikol 400
vas-oxid (vörös) (E172)
karnauba viasz

Jelölő festék
vas-oxid (fekete) (E172)
propilén-glikol
hipromellóz

12 mg
Tabletta mag
polietilén-oxid 200K
nátrium-klorid
povidon (K29-32)
sztearinsav
butil-hidroxitoluol (E321)
polietilén-oxid 7000K
vas-oxid (vörös) (E172)
vas-oxid (sárga) (E172)
hidroxietil-cellulóz
polietilén-glikol 3350
cellulóz-acetát

Tabletta bevonat
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
polietilén-glikol 400
vas-oxid (sárga) (E172)
karnauba viasz

Jelölő festék
vas-oxid (fekete) (E172)
propilén-glikol
hipromellóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Tartály: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.
Buborékcsomagolás: Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tartály:
Fehér, nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály indukciós zárógyűrűvel és gyermekbiztos, propilén kupakkal lezárva. Minden tartályban kettő darab 1 g-nyi szárító szilikagél (szilícium-dioxid) tartalmú tasak van (a tasak élelmiszerbiztonsági szempontból engedélyezett polietilén).

30 db és 350 db retard tabletta.

Buborékcsomagolás:
Orientált poliamid (OPA)-alumínium-polivinil-klorid (PVC)/alumínium kinyomható gyermekbiztos buborékcsomagolás.
14, 28, 49, 56, és 98 db retard tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

3 mg
EU/1/07/395/041 - 044
EU/1/07/395/057 - 058
EU/1/07/395/067

6 mg
EU/1/07/395/045 - 048
EU/1/07/395/059 - 060
EU/1/07/395/070

9 mg
EU/1/07/395/049 - 052

EU/1/07/395/061 - 062
EU/1/07/395/073

12 mg
EU/1/07/395/053 - 056
EU/1/07/395/063 - 064
EU/1/07/395/076

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. június 25.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. május 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ OPA-ALUMÍNIUM PVC/ALUMÍNIUM BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

INVEGA 3 mg retard tabletta
INVEGA 6 mg retard tabletta
INVEGA 9 mg retard tabletta
INVEGA 12 mg retard tabletta

paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg paliperidon retard tablettánként
6 mg paliperidon retard tablettánként
9 mg paliperidon retard tablettánként
12 mg paliperidon retard tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

3 mg-os tabletta
Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db retard tabletta
28 db retard tabletta
49 db retard tabletta
56 db retard tabletta
98 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás
Egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 ºC-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

9 mg
14 retard tabletta - EU/1/07/395/073

28 retard tabletta - EU/1/07/395/049
49 retard tabletta - EU/1/07/395/050
56 retard tabletta - EU/1/07/395/051
98 retard tabletta - EU/1/07/395/052

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18, EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7 DB TABLETTA OPA-ALU-PVC/ALU BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

INVEGA 3 mg retard tabletta
INVEGA 6 mg retard tabletta
INVEGA 9 mg retard tabletta
INVEGA 12 mg retard tabletta

paliperidon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Cs, P, Szo, V

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ TARTÁLYHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

INVEGA 3 mg retard tabletta
INVEGA 6 mg retard tabletta
INVEGA 9mg retard tabletta
INVEGA 12 mg retard tabletta

paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg paliperidon retard tablettánként
6 mg paliperidon retard tablettánként
9 mg paliperidon retard tablettánként
12 mg paliperidon retard tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

3 mg-os tabletta
Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta
350 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás
Egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 ºC-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18, EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

INVEGA 3 mg retard tabletta
INVEGA 6 mg retard tabletta
INVEGA 9 mg retard tabletta
INVEGA 12 mg retard tabletta

paliperidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg paliperidon retard tablettánként
6 mg paliperidon retard tablettánként
9 mg paliperidon retard tablettánként
12 mg paliperidon retard tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

3 mg-os tabletta
Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta
350 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás
Egészben kell lenyelni, szétrágni, nem szabad eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 ºC-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

INVEGA 3 mg retard tabletta
INVEGA 6 mg retard tabletta
INVEGA 9 mg retard tabletta
INVEGA 12 mg retard tabletta

paliperidon

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az INVEGA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az INVEGA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az INVEGA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az INVEGA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az INVEGA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az INVEGA paliperidonnak nevezett hatóanyagot tartalmaz, amely az antipszichotikumok csoportjába tartozó gyógyszer.

Az INVEGA-t felnőtteknél és 15 éves és idősebb serdülőknél a szkizofrénia kezelésére alkalmazzák.

A szkizofrénia betegség tünetei például, hogy a beteg olyan hangokat hall, olyan dolgokat lát vagy érzékel, amelyek valójában nincsenek ott, további tünetei még a téveszmék, kóros gyanakvás, a környezettől való elfordulás, összefüggéstelen beszéd, valamint viselkedési és érzelmi elsivárosodás. Az ebben a betegségben szenvedő emberek depressziósnak, szorongónak, bűnösnek vagy feszültnek is érezhetik magukat.

Az INVEGA-t alkalmazzák továbbá felnőtteknél a szkizoaffektív zavarok kezelésére is.

A szkizoaffektív zavar egy olyan mentális állapot, amelyben az illető a fent felsorolt szkizofréniás tünetek mellett hangulati zavart jelző tüneteket is tapasztal (feldobottság érzése, szomorúság érzése, izgatottság, zavarodottság, álmatlanság, beszédesség, a mindennapi tevékenységekkel kapcsolatos nemtörődömség, túl sok vagy túl kevés alvás, túl sok vagy túl kevés étel fogyasztása és visszatérő öngyilkossági gondolatok).

Az INVEGA segíthet betegsége tüneteinek enyhítésében és megakadályozhatja a tünetek kiújulását.

2. Tudnivalók az INVEGA szedése előtt

Ne szedje az INVEGA-t
- ha allergiás a paliperidonra, riszperidonra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az INVEGA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Ezzel a gyógyszerrel kezelt szkizoaffektív zavarban szenvedő betegeket gondosan kell ellenőrizni a lehetséges mániás-depresszív tünetváltás felismerése érdekében.
- Ezt a gyógyszert pszichésen leépült, idős betegeken nem vizsgálták. Mindemellett a szellemileg leépült idős betegeknél, akiket más hasonló típusú gyógyszerrel kezelnek, a szélütés (sztrók) vagy a halálozás megnövekedett kockázata lehetséges (lásd a 4. részt a lehetséges mellékhatásokról).
- ha Parkinson-kórban szenved vagy szellemileg leépült (demencia).
- ha Önnél korábban olyan betegséget állapítottak meg, melynek tünetei közé tartozik a magas láz és az izommerevség („neuroleptikus malignus szindróma” néven is ismert).
- ha Ön valaha a nyelve vagy az arca rendellenes mozgásait tapasztalta (tardív diszkinézia). Tudnia kell arról, hogy ilyen típusú készítmények mindkét állapotot okozhatják.
- ha tudja, hogy korábban a fehérvérsejtszáma alacsony volt (amit lehet, hogy más gyógyszerek okoztak, de az is lehet, hogy nem).
- ha cukorbetegsége van, vagy hajlamos a cukorbetegségre.
- ha szívbetegsége van, vagy a szívbetegsége kezelésére alkalmazott gyógyszerek hajlamosítják az alacsony vérnyomásra.
- ha epilepsziás.
- ha nyelési, gyomor- vagy bélműködési zavarai vannak, melyek csökkentik a nyelési képességét vagy a táplálék normál bélmozgások által történő áthaladását.
- ha hasmenéssel járó betegségben szenved.
- ha veseproblémái vannak.
- ha májproblémái vannak.
- ha hímvessző-merevedése elhúzódó és/vagy fájdalmas.
- ha testhőmérsékletének szabályozása és a túlhevülés elleni védekezése károsodott.
- ha a vérében kórosan magas a prolaktinszint vagy Önnek valószínűsíthetően prolaktin-függő daganata van.
- ha Önnél vagy családjában bárkinél korábban előfordult vérrögök kialakulása, mivel az antipszichotikumok alkalmazását összefüggésbe hozták a vérrögképződéssel.

Ha ezen állapotok közül Önnél bármelyik fennáll, kérjük tájékoztassa kezelőorvosát, mivel kezelőorvosa az Ön gyógyszeradagját esetleg módosítani kívánja vagy egy ideig ellenőrizni kívánja Önt.

Mivel az INVEGA-t szedő betegeknél nagyon ritkán megfigyelték a fertőzés elleni küzdelemhez szükséges fehérvérsejtek egy bizonyos típusának veszélyesen alacsony számát, kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön fehérvérsejtszámát.

Az INVEGA súlynövekedést okozhat. A jelentős testsúlynövekedés hátrányosan befolyásolhatja egészségi állapotát. Kezelőorvosának rendszeresen mérnie kell az Ön testsúlyát.

INVEGA-t szedő betegeknél cukorbetegség kialakulását vagy a már fennálló cukorbetegség rosszabbodását figyelték meg, ezért kezelőorvosának ellenőriznie kell a magas vércukorszint jeleit. Cukorbetegségben szenvedő betegek vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell.

Az elszürkült szemlencse (katarakta) műtéti eljárása alatt előfordulhat, hogy a pupilla (fekete kör, a szeme közepén található) nem képes a megfelelő mértékben kitágulni. Továbbá az irisz (a szem színes része) petyhüdtté válhat a műtét alatt, ami a szem károsodásához vezethet. Amennyiben szemészeti műtét előtt áll, mindenképpen tájékoztassa szemorvosát arról, hogy ezzel a gyógyszerrel kezelik.

Gyermekek és serdülők
Az INVEGA nem való szkizofrénia kezelésére gyermekek és 15 évesnél fiatalabb serdülők részére.

Az INVEGA nem való szkizoaffektív zavarok kezelésére gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők részére.

Ez azért van így, mert nem ismert, hogy az INVEGA biztonságos vagy hatásos lenne ezekben a korcsoportokban.

Egyéb gyógyszerek és az INVEGA
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.
A szív elektromos működésében eltérések keletkezhetnek, amikor ezt a gyógyszert együtt szedik más, a szívritmust szabályozó gyógyszerekkel vagy néhány más típusú gyógyszerrel, mint az anthisztaminok, malariaellenes szerek vagy más antipszichotikumok.

Mivel ez a gyógyszer főként az agyműködésre hat, más, szintén az agy működésére ható gyógyszerek (vagy az alkohol) – az összeadódó hatás miatt – befolyásolhatják működését.

Mivel ez a gyógyszer a vérnyomást csökkentheti, óvatosan kell adni más vérnyomáscsökkentő készítményekkel.

Ez a gyógyszer csökkentheti a Parkinson-kór és a nyugtalan láb szindróma kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. levodopa) hatását.

Ennek a gyógyszernek a hatásait befolyásolhatja, ha Ön a bélmozgás sebességére ható gyógyszert (mint a metoklopramid) szed.

A gyógyszer adagjának csökkentését mérlegelni kell valproáttal történő együttadáskor.

Nem ajánlott a szájon át szedett riszperidon együttes alkalmazása ezzel a gyógyszerrel, mert a két gyógyszer kombinációja a mellékhatások fokozódásához vezethet.

Az INVEGA-t körültekintéssel kell alkalmazni olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek fokozzák a központi idegrendszer aktivitását (pszichostimulánsok, mint például a metilfenidát).

Az INVEGA egyidejű alkalmazása alkohollal
A gyógyszer szedésével egyidejűleg nem szabad alkoholt fogyasztani!

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Terhesség alatt ne

alkalmazza ezt a gyógyszert, kivéve, ha azt előzetesen megbeszélte kezelőorvosával. A következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja paliperidont szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmosság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Ha az Ön újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa kezelőorvosát.
A gyógyszer szedése alatt nem szabad szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során szédülés és látási problémák előfordulhatnak (lásd a 4. pont, Lehetséges mellékhatások). Ezt figyelembe kell venni azokban az esetekben, amikor teljes éberségre van szükség, pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése.

Az INVEGA 3 mg-os tabletta laktózt tartalmaz
A 3 mg-os tabletta tejcukrot (laktózt), a cukor egyik fajtáját tartalmazza. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az INVEGA nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

3. Hogyan kell szedni az INVEGA-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje.

Alkalmazás felnőtteknél:
A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek naponta egyszer 6 mg reggel bevéve. Az adagot kezelőorvosa emelheti vagy csökkentheti napi egyszeri 3 mg és 12 mg közötti adagra szkizofrénia esetében, illetve napi egyszeri 6 mg és 12 mg közötti adagra szkizoaffektív zavar esetében. Ez attól függ, hogy a gyógyszer hogyan hat Önnél.

Alkalmazás serdülőknél:
Szkizofrénia kezelésére 15 éves és idősebb serdülőknek az ajánlott kezdő adag 3 mg naponta egyszer, reggel bevéve.

Az 51 kg-os vagy ennél nagyobb testsúlyú serdülőknek az adag emelhető naponta egyszeri 6-12 mg-os tartományban.

Az 51 kg-nál kisebb testsúlyú serdülőknek az adag naponta egyszer 6 mg-ra emelhető.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, melyik adagot adja Önnek. Az adag nagysága attól függ, hogy a gyógyszer hogyan hat Önnél.

Hogyan és mikor kell bevenni az INVEGA-t?
A gyógyszert szájon át kell alkalmazni, vízzel vagy egyéb folyadékkal, egészben kell lenyelni. Nem szabad szétrágni, eltörni vagy összezúzni!

A gyógyszert mindig reggel kell bevenni akár reggelivel, akár anélkül, de minden nap azonos módon. A gyógyszer bevételét ne váltogassa oly módon, hogy az egyik nap reggelivel, a következő nap pedig reggeli nélkül veszi be.

A hatóanyag, a paliperidon, a lenyelést követően kioldódik, a tablettahéj a szervezetből emésztetlenül távozik.

Vesebetegségben szenvedő betegek
Kezelőorvosa módosíthatja gyógyszerének adagját az Ön veseműködése függvényében.

Idősek
Amennyiben az Ön veseműködése csökkent, kezelőorvosa csökkentheti ennek a gyógyszernek az adagját.

Ha az előírtnál több INVEGA-t vett be
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Álmosságot, fáradtságot, szokatlan testmozgásokat tapasztalhat, gondot okozhat az állás és a járás, az alacsony vérnyomás következtében szédülhet, és szabálytalan szívverést érezhet.

Ha elfelejtette bevenni az INVEGA-t
Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha Ön elmulasztott bevenni egy adagot, akkor a következőt az elmulasztott adag bevételét követő napon vegye be. Ha kettő vagy több adagot felejtett el bevenni, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja az INVEGA szedését
Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, mert a gyógyszer hatása meg fog szűnni. A gyógyszer szedését nem szabad abbahagynia, csak akkor, ha kezelőorvosa ezt mondja, mivel a tünetek újból jelenkezhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha
- a vénákban, különösen a lábakban vérrögök kialakulására utaló tüneteket (ezek közé tartozik a láb duzzanata, fájdalma és vörössége) tapasztal. A vérrögök a véredényeken keresztül a tüdőbe juthatnak mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- demenciában szenved és a szellemi állapot hirtelen változását vagy az arc, a karok és a lábak, főleg egyik oldali hirtelen gyengeségét vagy érzéketlenségét, vagy zavart beszéd jelentkezését észleli, még abban az esetben is, ha ez csak rövid ideig tart. Ezek a szélütés tünetei lehetnek.
- láz, izomfeszesség, verejtékezés vagy csökkent tudati szint jelentkezik (neuroleptikus malignus szindrómának nevezett betegség). Azonnali orvosi kezelésre lehet szükség.
- Ön férfi és elhúzódó vagy fájdalmas erekciót tapasztal. Ezt priapizmusnak nevezik. Azonnali orvosi kezelésre lehet szükség.

- a nyelv, a száj és az arc akaratlan, ritmikus mozgásait tapasztalja. Szükség lehet a paliperidon abbahagyására.
- súlyos allergiás reakciót tapasztalhat, melynek jellemzői a láz, a száj, arc, ajak vagy nyelv duzzanata, légszomj, viszketés, bőrkiütés és néha a vérnyomás esése (ez az „anafilaxiás reakció”).

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet
- elalvási vagy átalvási nehézség;
- parkinsonizmus: ez az állapot magában foglalhatja a lassú mozgást vagy mozgászavart, az izmok merevségét vagy izomfeszülés érzését (mozgását szaggatottá teszi) és időnként úgy érezheti, hogy mozgása „lefagy” majd újraindul. A parkinsonizmus egyéb jelei még a lassú, csoszogó járás, nyugalmi állapotban jelentkező remegés, fokozott nyálelválasztás és/vagy nyáladzás, valamint kifejezés nélküli arc.
- nyugtalanság;
- álmosság vagy csökkent éberség érzése;
- fejfájás.

Gyakori mellékhatások: **10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet**
- mellkasi fertőzés (hörghurut), gyakori meghűléses tünetek, arcüreg fertőzés, húgyúti fertőzés, influenza-szerű érzés;
- súlygyarapodás, étvágynövekedés, súlycsökkenés, étvágycsökkenés;
- emelkedett hangulat (mánia), ingerlékenység, depresszió, szorongás;
- disztónia: ez az állapot magában foglalja az izmok lassú vagy tartós akaratlan összehúzódását. Mivel ez a test bármely részét érintheti (és rendellenes testtartást eredményezhet), a disztónia gyakran érinti az arcizmokat, beleértve a szem, száj, nyelv vagy állkapocs kóros mozgásait;
- szédülés;
- diszkinézia: ez az állapot magában foglalja az akaratlan izommozgásokat, és magában foglalhat ismétlődő, görcsös vagy vonagló mozgásokat vagy rángatódzást;
- remegés (tremor);
- homályos látás;
- a szív felső és alsó részei közötti ingerületvezetés megszakadása, a szív elektromos ingerületvezetési zavara, a szívére jellemző QT-távolság megnyúlása, lassú szívverés, szapora szívverés;
- felálláskor jelentkező alacsony vérnyomás (következésképpen néhány, INVEGA-t szedő betegnek ájulás, szédülés érzete lehet vagy hirtelen felálláskor vagy felüléskor elájulhat), magas vérnyomás;
- torokfájás, köhögés, orrdugulás;
- hasi fájdalom, kellemetlen érzés a hasban, hányás, hányinger, székrekedés, hasmenés, emésztési zavar, szájszárazság, fogfájás;
- emelkedett máj transzamináz értékek a vérben;
- viszketés, bőrkiütés;
- csont- vagy izomfájdalom, hátfájdalom, ízületi fájdalom;
- menstruációs vérzés elmaradása;
- láz, gyengeség, fáradtság.

Nem gyakori mellékhatások: **100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**
- tüdőgyulladás, légúti fertőzés, húgyhólyagfertőzés, fülfertőzés, mandulagyulladás;
- csökkent fehérvérsejtszám, csökkent vérlemezkeszám (a vérzés elállását segítő alakos elemek a vérben), vérszegénység (anémia), a vörösvértestek számának csökkenése;
- az INVEGA a prolaktinnak nevezett hormon szintjét emelheti (ami lehet, hogy tüneteket okoz, de lehet, hogy nem). Magas prolaktinszint előfordulásakor a tünetek a következők lehetnek:

(férfiaknál) emlőduzzanat, a hímvessző merevedése elérésének vagy fenntartásának zavara, vagy egyéb szexuális zavarok, (nőknél) kellemetlen érzés az emlőben, tejszivárgás az emlőből, a menstruációs vérzés elmaradása vagy egyéb cikluszavarok;
- cukorbetegség kialakulása vagy cukorbetegség rosszabbodása, magas vércukorszint, megnövekedett derékkörfogat, alultápláltságot és alacsony testsúlyt okozó étvágytalanság, magas trigliceridszint a vérben (egy vérzsír);
- alvászavar, zavartság, csökkent nemi vágy, képtelenség az orgazmus elérésére, idegesség, rémálmok;
- tardív diszkinézia (az arcon, nyelven vagy a test egyéb részein jelentkező rángatódzó vagy görcsös mozgások, melyeket Ön nem tud befolyásolni). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a nyelv, a száj és az arc akaratlan, ritmikus mozgásait tapasztalja. Szükség lehet az INVEGA abbahagyására.
- görcsök (konvulzió), ájulás, nyugtalan belső kényszer a test egyes részeinek megmozdítására, felálláskor jelentkező szédülés, figyelemzavar, beszédproblémák, ízérzés elvesztése vagy megváltozása, a bőr csökkent fájdalom- és tapintásérzése, a bőr bizsergő, szúró vagy zsibbadó érzése;
- a szem túlzott fényérzékenysége, szemfertőzés vagy „piros szem”, száraz szem;
- forgó jellegű szédülés (vertigo), fülcsengés, fülfájdalom;
- szabálytalan szívverés, eltérés a szívműködés elektromos vizsgálatakor (elektrokardiogram vagy EKG), lebegés- vagy kalapáló szívdobogásérzés a mellkasban (palpitáció);
- alacsony vérnyomás;
- légszomj, sípoló légzés, orrvérzés;
- nyelvduzzanat, gyomor- vagy bélfertőzés, nyelési nehézség, túlzott bélgázképződés;
- emelkedett gamma-glutamiltranszferáznak (GGT) nevezett májenzimszint a vérben, emelkedett májenzimszintek a vérben;
- csalánkiütés, hajhullás, ekcéma, faggyúmirigy-gyulladás;
- emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben, ez egy enzim, amely felszabadulhat izomsérülés, izomgörcs, ízületi merevség, ízületi duzzanat, izomgyengeség, nyaki fájdalom esetén;
- vizeletvisszatartási zavar (inkontinencia), gyakori vizeletürítés, vizeletürítési képtelenség, fájdalom vizeletürítéskor;
- merevedési zavar, a magömlés zavara;
- a menstruációs vérzés elmaradása vagy egyéb ciklusproblémák (nőknél), tejszivárgás a mellből, szexuális zavar, emlőfájdalom, kellemetlen érzés az emlőben;
- az arc, száj, szemek vagy ajkak duzzanata, a test, karok vagy lábak duzzanata;
- hidegrázás, a testhőmérséklet emelkedése;
- az Önre jellemző járás megváltozása;
- szomjúságérzet;
- mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés a mellkasban, rossz közérzet;
- elesés.

Ritka mellékhatások: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet
- szemfertőzés, körömgombásodás, bőrfertőzés, atkák okozta bőrgyulladás;
- a fertőzés leküzdéséhez szükséges bizonyos típusú fehérvérsejtek veszélyesen alacsony száma a vérben;
- a fertőzés elleni védekezést segítő fehérvérsejtek számának csökkenése, eozinofilek (a fehérvérsejtek egyik típusa) megszaporodása a vérben;
- súlyos allergiás reakció, melyet láz, száj-, arc-, ajak- vagy nyelvduzzanat, légszomj, viszketés, bőrkiütés és néha vérnyomásesés, allergiás reakció jellemez;
- cukor a vizeletben;
- a vizelet mennyiségét szabályozó hormon nem megfelelő kiválasztása;

- nem beállított cukorbetegség életveszélyes szövődményei;
- veszélyesen nagy mennyiségű víz fogyasztása, alacsony vércukorszint, nagy mennyiségű vízivás, emelkedett koleszterinszint a vérben;
- alvajárás;
- mozdulatlanság vagy a beszéd hiánya ébrenléti állapotban (katatónia);
- érzelemhiány;
- neuroleptikus malignus szindróma (zavartság, a tudatszint csökkenése vagy tudatvesztés, magas láz és súlyos izommerevség);
- tudatvesztés, egyensúlyzavar, koordinációs zavar;
- agyi erekben jelentkező problémák, nem beállított cukorbetegség következtében fellépő kóma, nem reagálás az ingerekre, alacsony tudatszint, fejrázás;
- zöld hályog (glaukóma, a szem belső nyomásának megemelkedése), fokozott könnyezés, szemvörösség, szemmozgási problémák, szemforgatás;
- pitvarremegés (egy szívritmuszavar), felálláskor jelentkező szapora szívverés;
- a vénákban, különösen a lábakban kialakuló vérrögök (a tünetek közé tartozik a láb duzzanata, fájdalma és vörössége), amelyek a véredényeken keresztül a tüdőbe juthatnak mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva. Ha ezen tünetek közül bármilyeket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- csökkent oxigénszint a testrészekben (a csökkent véráramlás miatt), kipirulás;
- alvás során jelentkező légzési probléma (alvási apnoe), gyors, felszínes légzés;
- a légutakba jutó táplálék okozta tüdőgyulladás, légutak vérbősége, hangképzési zavar;
- bélelzáródás, székletvisszatartási képtelenség, nagyon kemény széklet, bélmozgás hiánya, ami elzáródást okoz;
- a bőr és a szem sárgás elszíneződése (sárgaság);
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vizenyővel járó súlyos allergiás reakció, mely érintheti a torkot és nehézlégzést okozhat;
- a bőr megvastagodása, száraz bőr, bőrvörösség, bőrelszíneződés, hámló, viszkető fejbőr vagy bőr, korpásodás;
- izomrostok szétesése és izomfájdalom (rabdomiolízis), rendellenes testtartás;
- priapizmus (a hímvessző elhúzódó, fájdalmas merevedése, mely sebészeti beavatkozást igényelhet);
- férfiaknál emlő kialakulása, az emlőmirigyek megnagyobbodása, emlőváladékozás, hüvelyfolyás;
- a havivérzés késése, emlő megnagyobbodás;
- nagyon alacsony testhőmérséklet, a testhőmérséklet csökkenése;
- gyógyszermegvonási tünetek.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- tüdőpangás;
- emelkedett inzulinszint a vérben (az inzulin egy hormon, mely a vércukorszintet szabályozza).

A következő mellékhatásokat riszperidonnak nevezett másik gyógyszer, mely nagyon hasonlít a paliperidonra, alkalmazásakor tapasztaltak, így ezek várhatók az INVEGA-val is: alvással összefüggő evési zavar, agyi erekben jelentkező problémák egyéb típusai és szörtyzörej a tüdőben, valamint súlyos vagy életveszélyes bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, mely kezdődhet a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek környékén és a test többi részére terjedhet (Stevens–Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális nekrolízis). Szürkehályog műtét alatt szemmel kapcsolatos problémák jelentkezhetnek. Amennyiben INVEGA-t kap vagy kapott, a szürkehályog műtét alatt intraoperatív irisz szindrómának (IFIS) nevezett állapot alakulhat ki. Amennyiben szürkehályog műtét előtt áll, mindenképpen tájékoztassa szemorvosát arról, hogy ezzel a gyógyszerrel kezelik.

További mellékhatások serdülőknél:
A serdülők általánosságban a felnőttekhez hasonló mellékhatásokat tapasztaltak, kivéve az alábbi gyakrabban előforduló mellékhatásokat:

- álmosság érzése vagy csökkent éberség,
- parkinzonizmus: ebbe az állapotba tartozhat a lassú mozgás vagy mozgászavar, az izommerevség vagy izomfeszülés érzése (mozgását szaggatottá teszi) és időnként úgy érezheti, hogy mozgása „lefagy", majd újraindul. A parkinzonizmus egyéb tünetei még a lassú, csoszogó járás, nyugalmi állapotban jelentkező remegés, fokozott nyálelválasztás és/vagy nyáladzás, valamint kifejezés nélküli arc.
- súlygyarapodás,
- meghűléses tünetek,
- nyugtalanság,
- remegés (tremor),
- hasi fájdalom,
- tejcsorgás a mellből lányoknál,
- mell duzzanata fiúknál,
- faggyúmirigy-gyulladás,
- beszédzavarok,
- gyomor vagy bélfertőzés,
- orrvérzés,
- fülfertőzés,
- magas trigliceridszint a vérben (egy vérzsír),
- forgó jellegű szédülés (vertigó).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az INVEGA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson/tartályon és dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartály: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.
Buborékcsomagolás: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az INVEGA
A készítmény hatóanyaga a paliperidon.
3 mg paliperidon retard tablettánként
6 mg paliperidon retard tablettánként
9 mg paliperidon retard tablettánként
12 mg paliperidon retard tablettánként

Egyéb összetevő(k):
Bevont tabletta magja:
polietilén-oxid 200K
nátrium-klorid
povidon (K29-32)
sztearinsav
butil-hidroxitoluol (E321)
vas-oxid (sárga) (E172) (csak a 3 és 12 mg-os tablettában)
polietilén-oxid 7000K
vas-oxid (vörös) (E172)
hidroxietil-cellulóz
polietilén-glikol 3350
cellulóz-acetát
vas-oxid (fekete) (E172) (csak a 9 mg-os tablettában)

Színes bevonat:
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
polietilén-glikol 400 (csak a 6, 9 és 12 mg-os tablettában)
vas-oxid (sárga) (E172) (csak a 6 és 12 mg-os tablettában)
vas-oxid (vörös) (E172) (csak a 6 és 9 mg-os tablettában)
laktóz-monohidrát (csak a 3 mg-os tablettában)
triacetin (csak a 3 mg-os tablettában)
karnauba viasz

Jelölő festék:
vas-oxid (fekete) (E172)
propilén-glikol
hipromellóz

Milyen az INVEGA külleme és mit tartalmaz a csomagolás
Az INVEGA retard tabletták kapszula formájúak. A 3 mg-os tabletta fehér, „PAL 3” jelzéssel, a 6 mg-os tabletta bézs színű, „PAL 6” jelzéssel, a 9 mg-os tabletta rózsaszín, „PAL 9” jelzéssel, a 12 mg-os tabletta sötétsárga, „PAL 12” jelzéssel. A tabletták a következő kiszerelésben kaphatók:

- Tartály: A tabletták gyermekbiztonsági kupakkal ellátott műanyag tartályban vannak. Minden tartály 30 tablettát vagy 350 tablettát tartalmaz. Minden tartályban két szilikagélt tartalmazó tasak van, azért, hogy magukba szívják a nedvességet és a tablettákat szárazon tartsák.
- Buborékcsomagolás: 14, 28, 49, 56, és 98 tabletta buborékcsomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.