

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVEGA 3 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 6 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 9 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 12 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena ilgstošās darbības tablete satur 3 mg paliperidona (*paliperidonum*).
Viena ilgstošās darbības tablete satur 6 mg paliperidona (*paliperidonum*).
Viena ilgstošās darbības tablete satur 9 mg paliperidona (*paliperidonum*).
Viena ilgstošās darbības tablete satur 12 mg paliperidona (*paliperidonum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 3 mg tablete satur 13,2 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Trīsslāņu kapsulas formas baltas tabletes, kas ir 11 mm garas, 5 mm diametrā un ar uzrakstu “PAL 3”.
Trīsslāņu kapsulas formas smilškrāsas tabletes, kas ir 11 mm garas, 5 mm diametrā un ar uzrakstu “PAL 6”.

Trīsslāņu kapsulas formas sārtas tabletes, kas ir 11 mm garas, 5 mm diametrā un ar uzrakstu “PAL 9”.
Trīsslāņu kapsulas formas dzeltenas tabletes, kas ir 11 mm garas, 5 mm diametrā un ar uzrakstu “PAL 12”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

INVEGA indicēta šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem un 15 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem.

INVEGA ir indicēta šizoafektīvu traucējumu ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Šizofrēnija (pieaugušajiem)

Ieteicamā INVEGA deva šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem ir 6 mg vienu reizi dienā no rīta. Sākotnējā devas titrēšana nav nepieciešama. Dažiem pacientiem pietiks ar zemāko devu, citiem būs nepieciešama augstāka deva ieteicamo devu robežās no 3 mg līdz 12 mg vienu reizi dienā. Devas pielāgošana, ja nepieciešams, jāveic tikai pēc atkārtotas klīniskas izvērtēšanas. Ja nepieciešama devas palielināšana, ieteicams to darīt pa 3 mg/dienā un parasti jāievēro vairāk nekā 5 dienu starplaiks.

Šizoafektīvi traucējumi (pieaugušajiem)

Ieteicamā INVEGA deva šizoafektīvu traucējumu ārstēšanai pieaugušajiem ir 6 mg vienu reizi dienā no rīta. Sākotnējā devas titrēšana nav nepieciešama. Dažiem pacientiem lietderīga varētu būt augstāka deva ieteicamo devu robežās no 6 mg līdz 12 mg vienu reizi dienā. Devas pielāgošana

nepieciešamības gadījumā jāveic tikai pēc atkārtotas klīniskas izvērtēšanas. Ja nepieciešama devas palielināšana, ieteicams to darīt pa 3 mg/dienā, un parasti jāievēro vairāk nekā 4 dienu starplaiks.

Pāreja uz citu antipsihotisku zāļu lietošanu

Nav specifisku sistemātiski apkopotu datu par pacientiem, kas pāriet no INVEGA lietošanas uz citām antipsihotiskām zālēm. Tā kā antipsihotisku zāļu farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības atšķiras, ja pāreja uz citām antipsihotiskām zālēm tiek uzskatīta par medicīniski pamatotu, nepieciešama ārsta uzraudzība.

Gados vecāki cilvēki

Ieteikumi par devām gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību (≥ 80 ml/min) ir tādi paši kā pieaugušajiem ar normālu nieru darbību. Tomēr tā kā gados vecākiem pacientiem var būt pavājināta nieru darbība, var būt nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši nieru darbībai (skatīt turpmāk sadaļu „Nieru darbības traucējumi”). INVEGA jālieto piesardzīgi gados vecākiem pacientiem ar demenci un insulta riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu). INVEGA drošums un efektivitāte par 65 gadiem vecākiem pacientiem ar šizoafektīvu traucējumu nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana. Tā kā INVEGA lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, šādiem pacientiem lietošanas laikā jāievēro piesardzība.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 50 līdz < 80 ml/min) ieteicamā sākuma deva ir 3 mg vienu reizi dienā. Deva var tikt palielināta līdz 6 mg reizi dienā, pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju un panesamību.

Pacientiem ar mēreniem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 10 līdz < 50 ml/min) rekomendētā INVEGA sākuma deva ir 3 mg katru otro dienu, un tā var tikt palielināta līdz 3 mg vienu reizi dienā pēc atkārtotas klīniskas izvērtēšanas. INVEGA lietošana pacientiem ar kreatinīna klīrensu zem 10 ml/min. nav pētīta, tāpēc šādiem pacientiem lietošana nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Šizofrēnija: ieteicamā INVEGA sākumdeva šizofrēnijas ārstēšanai 15 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ir 3 mg vienu reizi dienā, ko lieto no rīta.

Pusaudži, kuru ķermeņa masa ir < 51 kg: maksimālā ieteicamā INVEGA dienas deva ir 6 mg.

Pusaudži, kuru ķermeņa masa ir ≥ 51 kg: maksimālā ieteicamā INVEGA dienas deva ir 12 mg.

Devas pielāgošana, ja tā ir indicēta, veicama tikai pēc atkārtotas klīniskas izmeklēšanas, ņemot vērā pacienta individuālās vajadzības. Ja indicēta devas palielināšana, to ieteicams palielināt pa 3 mg dienā, parasti ar 5 vai vairāku dienu starplaiku. INVEGA lietošanas drošums un efektivitāte šizofrēnijas ārstēšanā 12–14 gadus veciem pusaudžiem nav noskaidrota. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču nekādus ieteikumus par lietošanu nevar sniegt. INVEGA nav piemērots lietošanai par 12 gadiem jaunākiem bērniem.

Šizoafektīvi traucējumi: INVEGA lietošanas drošums un efektivitāte šizoafektīvu traucējumu ārstēšanā 12–17 gadus veciem pusaudžiem nav pētīts un noskaidrots. INVEGA nav piemērots lietošanai par 12 gadiem jaunākiem bērniem.

Citas īpašas populācijas

Nav nepieciešama INVEGA devas pielāgošana atbilstoši dzimumam, rasei vai smēķēšanas paradumiem.

Lietošanas veids

INVEGA ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tablete jānorij vesela kopā ar šķidrumu, to nedrīkst košļāt, dalīt vai smalcināt. Aktīvā viela atrodas neabsorbējamā apvalkā, kas nodrošina aktīvās vielas izdalīšanos kontrolētā ātrumā. Tabletes apvalks kopā ar nešķīstošajām serdes sastāvdaļām tiek izvadīts no organisma; pacientam nav jāuztraucas, ja viņš izkārnījumos nejauši pamana kaut ko tabletei līdzīgu.

INVEGA jālieto atbilstoši ēšanas režīmam (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacients jāinformē, ka INVEGA vienmēr jālieto tukšā dūšā vai vienmēr brokastu laikā, nevis pārmaiņus tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, risperidonu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rūpīgi jānovēro pacienti ar šizoafektīviem traucējumiem, kuri tiek ārstēti ar paliperidonu, jo ir iespējama pāreja no maniakāliem uz depresīviem simptomiem.

QT intervāls

Ordinējot INVEGA pacientiem ar zināmu sirds un asinsvadu slimību vai QT intervāla pagarināšanos ģimenes anamnēzē, kā arī vienlaikus lietojot zāles, kas pagarina QT intervālu, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms

Paliperidona lietošanas laikā ziņots par ļaundabīgu neiroleptisko sindromu (LNS), kam raksturīga hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, apziņas traucējumi un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis serumā. Papildus var novērot tādas klīniskās pazīmes, kā mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam parādās pazīmes vai simptomi, kas norāda uz ļaundabīgu neiroleptisko sindromu, jebkura antipsihotiskā līdzekļa, ieskaitot INVEGA, lietošana jāpārtrauc.

Tardīvā diskinēzija/ekstrapiramidāli simptomi

Zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām izraisa tardīvo diskinēziju, kam raksturīgas ritmiskas, negribētas kustības, galvenokārt mēles un/vai sejas apvidū. Parādoties tardīvās diskinēzijas pazīmēm vai simptomiem, jāapsver jebkura antipsihotiskā līdzekļa, ieskaitot INVEGA, lietošanas pārtraukšana.

Piesardzība nepieciešama, ja pacienti vienlaicīgi saņem gan psihostimulatorus (piemēram, metilfenidātu), gan paliperidonu, jo, pielāgojot vienu vai abu zāļu devu, var attīstīties ekstrapiramidāli simptomi. Ieteicams pakāpeniski atcelt terapiju ar stimulatoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Leikopēnija, neutropēnija un agranulocitoze

Antipsihotisko līdzekļu, tai skaitā INVEGA, lietošanas laikā ziņots par leikopēnijas, neutropēnijas un agranulocitozes rašanos. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ļoti reti ($< 1/10\,000$ pacientiem) ziņots par agranulocitozi. Pacienti, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīgi samazināts leukocītu skaits vai zāļu ierosināta leikopēnija/neutropēnija, terapijas pirmos mēnešos jānovēro, un tad, ja rodas pirmās klīniski nozīmīgas leukocītu skaita samazināšanās pazīmes un nav citu iespējamu tās cēloņu, INVEGA lietošana jāpārtrauc. Rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem ar klīniski nozīmīgu neutropēniju nerodas drudzis un citi infekcijas simptomi vai pazīmes, un tad, ja šādi simptomi vai pazīmes rodas, strauji jāsaņem atbilstoša terapija. Pacientiem ar smagu neutropēniju (absolūtais neitrofilu skaits $< 1 \times 10^9/l$) INVEGA lietošana jāpārtrauc un līdz leukocītu skaita normalizācijai to skaits jākontrolē.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Paliperidona lietošanas laikā ziņots par hiperglikēmijas un cukura diabēta rašanos, kā arī pirms terapijas esoša cukura diabēta paasinājumu. Dažos gadījumos ziņots, ka pirms šīm komplikācijām palielinājusies ķermeņa masa, kas var būt noslieci pastiprinošs faktors. Par saistību ar ketoacidozi

ziņots ļoti reti un par saistību ar diabētisku komu – reti. Ieteicama piemērota klīniska uzraudzība atbilstoši izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Jānovēro, vai pacientiem, kas lieto jebkuru atpazīstamo antipsihotisko līdzekli, tai skaitā INVEGA, nerodas hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), bet pacientiem ar cukura diabētu regulāri jākontrolē iespējama glikozes līmeņa kontroles pasliktināšanās.

Kermeņa masas palielināšanās

INVEGA lietošanas laikā ziņots par nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Regulāri jākontrolē ķermeņa masa.

Hiperprolaktinēmija

Pētījumi ar audu kultūrām liecina, ka prolaktīns var veicināt cilvēka krūts dziedzeru audzēju sūnu augšanu. Lai arī līdz šim klīniskos un epidemioloģiskos pētījumos nav pierādīta skaidra saistība ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu, pacientiem ar atbilstošu medicīnisko anamnēzi ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar iespējamiem prolaktīnatkarīgiem audzējiem paliperidons jālieto piesardzīgi.

Ortostatiskā hipotensija

Paliperidons dažiem pacientiem var izraisīt ortostatisku hipotensiju, kuras darbības mehānisma pamatā ir alfa-bloķējošā iedarbība. Balstoties uz apkopotiem datiem no trim placebo kontrolētiem 6 nedēļu fiksētu devu pētījumiem ar INVEGA (3, 6, 9 un 12 mg), 2,5% pacientu, kas tika ārstēti ar INVEGA, novēroja ortostatisko hipotensiju, salīdzinot ar 0,8% pacientu placebo grupā. Pacientiem ar zināmu sirds un asinsvadu slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu vai išēmiju, vadīšanas traucējumiem), cerebrovaskulāru slimību vai stāvokli, kas predisponē pacientu uz hipotensiju (piemēram, dehidratāciju vai hipovolēmiju) INVEGA jālieto piesardzīgi.

Krampji

Pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai citiem stāvokļiem, kas var potenciāli samazināt krampju sliekšni, INVEGA jālieto piesardzīgi.

Gastrointestinālas obstrukcijas potenciāls

Tā kā INVEGA tabletes nedeformējas un jūkami nemaina formu kuņģa un zarnu traktā, parasti INVEGA nevajadzētu lietot pacientiem ar iepriekš pastāvošu smagu gastrointestinālu sašaurināšanos (patoloģisku vai jatrogēnu), pacientiem ar disfāģiju vai būtiski apgrūtinātu tabletes rīšanas procesu. Saistībā ar nedeformējamu ilgstošās darbības zāļu formu lietošanu ir ziņots par retiem obstrukcijas simptomiem pacientiem ar zināmām gastrointestinālā trakta striktūrām. Ilgstošās darbības zāļu formas tabletes, kā INVEGA, drīkst lietot vienīgi tie pacienti, kas spēj norīt veselu tableti.

Stāvokļi ar saīsinātu gastrointestinālā tranzīta laiku

Stāvokļi, kas varētu saīsināt gastrointestinālā tranzīta laiku, piemēram, slimības ar hronisku caureju, var samazināt paliperidona absorbciju.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās paliperidona plazmas koncentrācija, tāpēc dažiem pacientiem var būt nepieciešams pielāgot devu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu zem 10 ml/min. Pacienti ar kreatinīna klīrensu zem 10 ml/min nedrīkst lietot paliperidonu.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) dati nav pieejami. Ja šādi pacienti lieto paliperidonu, jāievēro piesardzība.

Gados vecāki pacienti ar demenci

INVEGA nav pētīts gados vecākiem pacientiem ar demenci. Pieredze risperidona lietošanā ir attiecināma arī uz paliperidonu.

Kopējā mirstība

17 kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzē konstatēja, ka gados vecākiem pacientiem ar demenci, kas lietoja citus atipiskus antipsihotiskus līdzekļus, tai skaitā risperidonu, aripiprazolu, olanzapīnu un kvetiapīnu, salīdzinot ar placebo, ir paaugstināts kopējās mirstības risks. Starp ārstētajiem ar risperidonu mirstība bija 4%, salīdzinot ar 3,1% placebo grupā.

Cerebrovaskulārās blakusparādības

Randomizētos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos demences pacientiem, kas lietoja atipiskus antipsihotiskus līdzekļus, kā risperidons, aripiprazols un olanzapīns, konstatēja apmēram 3 reizes lielāku cerebrovaskulāro blakusparādību risku. Paaugstinātā riska mehānisms nav zināms. Gados vecākiem pacientiem ar demenci, kuriem ir insulta risks, INVEGA jālieto piesardzīgi.

Parkinsona slimība un demence ar Levi ķermenīšiem

Ordinējot INVEGA pacientiem ar Parkinsona slimību vai demenci ar Levi ķermenīšiem (DLK), jāizvērtē gaidāmā labuma un potenciālā riska attiecība, jo abām šo slimnieku grupām ir paaugstināts ļaundabīga neiroleptiskā sindroma risks, kā arī paaugstināta jutība pret antipsihotiskiem līdzekļiem. Papildus ekstrapiramidāliem simptomiem paaugstināta jutība var izpausties kā apjukums, lēna domāšana un posturāla nestabilitāte ar biežiem kritieniem.

Priapisms

Ziņots, ka antipsihotiskās zāles (arī risperidons) ar alfa adrenoblokatoru īpašībām izraisa priapismu. Pēcreģistrācijas novērtēšanā par priapismu ziņots, lietojot arī paliperidonu, kas ir risperidona aktīvais metabolīts. Pacienti jāinformē, ka jāmeklē neatliekama medicīniska palīdzība, ja priapisms neizzūd 3 – 4 stundu laikā.

Ķermeņa temperatūras regulācija

Uzskata, ka antipsihotiskās zāles ietekmē ķermeņa dziļo audu temperatūras pazemināšanas spēju. Ordinējot INVEGA pacientiem, kuriem gaidāma ķermeņa dziļo audu temperatūras paaugstināšanās, piemēram, smaga fiziska slodze, spēcīgs karstums, līdztekus lietotās zāles ar antiholīnērgisku iedarbību vai dehidratācija, nepieciešama atbilstoša aprūpe.

Venoza trombembolija

Antipsihotisko zāļu lietošanas laikā aprakstīti venozas trombembolijas (VTE) gadījumi. Tā kā ar antipsihotiskajām zālēm ārstētiem pacientiem bieži ir iegūti VTE riska faktori, pirms ārstēšanas ar INVEGA un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

Pretvemšanas iedarbība

Preklīniskos pētījumos ar paliperidonu novēroja pretvemšanas iedarbību. Šī iedarbība, ja to novēro cilvēkiem, var maskēt citu zāļu pārdozēšanas pazīmes un simptomus vai zarnu nosprostošumu, Reja sindromu un smadzeņu audzēju.

Pediatriskā populācija

Šajā populācijā stingri jākontrolē INVEGA sedatīvā iedarbība. INVEGA lietošanas laika maiņa var pacientam mazināt sedācijas ietekmi.

Iespējamās ilgstošas hiperprolaktinēmijas ietekmes dēļ uz pusaudžu augšanu un dzimumnobriešanu jāapsver regulāras endokrinoloģiskā statusa, arī auguma garuma, ķermeņa masas, dzimumnobriešanas klīniskās novērtēšanas, menstruālās funkcionēšanas kontroles un citas iespējamās, ar prolaktīnu saistītās iedarbības uzraudzības nepieciešamība.

Ārstēšanas laikā ar INVEGA regulāri jākontrolē arī ekstrapiramidālo simptomu un citu kustību traucējumu iespējamā parādīšanās.

Specifiskos ieteikumus par lietošanu pediatriskajā populācijā skatīt 4.2. apakšpunktā.

Intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar zālēm, piemēram, INVEGA, kurām raksturīga antagonizējoša iedarbība uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem, ir novērots intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms (*intraoperative floppy iris syndrome; IFIS*) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Operācijas laikā un pēc tās *IFIS* var palielināt ar acīm saistītu komplikāciju risku. Acu ķirurgam pirms operācijas jāsaņem informācija par visām pašlaik lietojamajām vai iepriekš lietotajām zālēm ar antagonizējošu iedarbību uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem. Tā kā nav noteikts iespējamais ieguvums, ko dod alfa-1 blokatoru lietošanas pārtraukšana pirms kataraktas operācijas, tas jāsalīdzina ar antipsihotiskā līdzekļa lietošanas pārtraukšanas radīto risku.

Palīgvielas

Laktozes saturs (*attiecas tikai uz 3 mg tabletēm*)

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs daudzums

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ordinējot INVEGA vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, piemēram, IA klases antiaritmiskiem līdzekļiem (kā hinidīns, disopiramīds), III klases antiaritmiskiem līdzekļiem (kā amiodarons, sotalols), dažiem antihistamīna līdzekļiem, dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem un dažiem pretmalārijas līdzekļiem (kā meflohīns), jāievēro piesardzība.

INVEGA potenciālā ietekme uz citām zālēm

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar zālēm, kas metabolizējas ar citohroma P-450 izoenzīmu starpniecību, nav gaidāma. *In vitro* pētījumos novērots, ka paliperidons nav CYP1A2 inducētājs.

Tā kā paliperidons ietekmē centrālo nervu sistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu), INVEGA jālieto ar piesardzību vienlaikus ar citiem līdzekļiem, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu, kā anksiolītiskiem līdzekļiem, vairumu antipsihotisko līdzekļu, hipnotiskiem līdzekļiem, opiātiem un citiem, vai alkoholu.

Paliperidons var antagoniski ietekmēt levodopu un citus dopamīna agonistus. Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, īpaši Parkinsona slimības beigu stadijā, abas zāles jāordinē viszemākajās efektīvajās devās.

Tā kā paliperidons var izraisīt ortostatisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), lietojot INVEGA vienlaikus ar citām zālēm, kam piemīt tāda pati iedarbība, piemēram, citiem antipsihotiskiem līdzekļiem, tricikliskiem līdzekļiem, var novērot hipotensīvās iedarbības pastiprināšanos.

Piesardzība jāievēro, ja paliperidons tiek kombinēts ar citiem medikamentiem, kas samazina krampju rašanās sliekšni (tādi kā fenotiazīni vai butirofenoni, klozapīns, tricikliskie līdzekļi vai SSAI, tramadols, meflokvīns u. c.).

Nav veikti INVEGA un litija mijiedarbības pētījumi, tomēr farmakokinētiska mijiedarbība ir maz ticama.

INVEGA 12 mg lietošana vienu reizi dienā vienlaikus ar divalproeksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm (no 500 mg līdz 2 000 mg vienu reizi dienā) neietekmēja valproāta farmakokinētiku līdzsvara koncentrācijā. INVEGA lietošana vienlaikus ar divalproeksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm pastiprināja paliperidona iedarbību (skatīt tālāk).

Citu zāļu potenciālā ietekme uz INVEGA

Pētījumi *in vitro* liecina, ka CYP2D6 un CYP3A4 nelielā mērā var būt iesaistīti paliperidona metabolismā, taču ne *in vitro*, ne arī *in vivo* nav norādījumu par to, ka šiem izoenzīmiem būtu nozīmīga loma paliperidona metabolismā. Vienlaikus ordinējot INVEGA un spēcīgu CYP2D6 inhibitoru paroksetīnu, klīniski nozīmīgu iedarbību uz paliperidona farmakokinētiku nekonstatēja. Pētījumi *in vitro* liecina, ka paliperidons ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts.

INVEGA lietošana vienu reizi dienā vienlaicīgi ar 200 mg karbamazepīna divas reizes dienā izraisīja paliperidona vidējās līdzsvara koncentrācijas C_{max} un AUC samazinājumu par apmēram 37%. Šis samazinājums lielā mērā ir saistīts ar paliperidona renālā klīrensa palielinājumu par 35%, kas, iespējams, ir bijis karbamazepīna izraisīts renālā P-gp indukcijas rezultāts. Nedaudz samazinātais aktīvās vielas daudzums, kas izvadīts ar urīnu neizmainītā veidā, vedina uz domām, ka vienlaicīgas karbamazepīna lietošanas laikā bijusi neliela ietekme uz CYP metabolismu vai paliperidona biopieejamību. Izteiktāki paliperidona koncentrācijas samazinājumi plazmā varētu rasties, lietojot lielākas karbamazepīna devas. Uzsākot karbamazepīna lietošanu, atkārtoti jāizvērtē INVEGA deva un, ja nepieciešams, jāpalielina tā. Un otrādi, pārtraucot karbamazepīna lietošanu, atkārtoti jāizvērtē INVEGA deva un, ja nepieciešams, jāsamazina tā. Var būt nepieciešamas 2-3 nedēļas, lai sasniegtu pilnu indukciju, un pēc inducētāja lietošanas pārtraukšanas ir nepieciešams tāds pats laika periods, lai ietekme pārietu. Citiem medikamentiem vai ārstniecības augiem, kas ir inducētāji, piemēram, rifampicīns un asinszāle (*Hypericum perforatum*), var būt līdzīga ietekme uz paliperidonu.

Medicīniskie līdzekļi, kas ietekmē gastrointestinālā tranzīta laiku, piemēram, metoklopramīds, var ietekmēt paliperidona absorbciju.

Lietojojot vienu devu INVEGA 12 mg vienlaikus ar divalproeksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm (divas 500 mg tabletes vienu reizi dienā), paliperidona C_{max} un AUC palielinājās par aptuveni 50%. Ja pēc klīniska novērtējuma INVEGA lieto vienlaikus ar valproātu, jāapsver INVEGA devas samazināšana.

INVEGA un risperidona vienlaikus lietošana

Vienlaicīga INVEGA un perorāla risperidona lietošana nav ieteicama, jo, tā kā paliperidons ir aktīvs risperidona metabolīts, vienlaicīga abu zāļu lietošana var radīt pastiprinātu paliperidona efektu.

INVEGA un psihostimulatoru vienlaicīga lietošana

Psihostimulatoru (piemēram, metilfenidāta) lietošana kombinācijā ar paliperidonu var izraisīt ekstrapiramidālus simptomus, ja maina vienu vai abas terapijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami adekvāti dati par paliperidona lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem paliperidons nebija teratogēns, tomēr novēroja citas reproduktīvās toksicitātes pazīmes (skatīt 5.3 apakšpunktu). Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā paliperidona) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro. INVEGA nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Ja grūtniecības laikā zāļu lietošana jāpārtrauc, tas jā dara pakāpeniski.

Barošana ar krūti

Paliperidons izdalās mātes pienā tādā daudzumā, ka, lietojot terapeitiskās devas mātei, kas baro bērnu ar krūti, iespējama zāļu ietekme uz zīdaiņiem. INVEGA nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos netika novērota būtiska ietekme.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paliperidonam var būt neliela vai mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus iespējamo nervu sistēmas un vizuālo efektu dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacients jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr nav zināma viņa individuālā jutība pret INVEGA.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pieaugušie

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušajiem visbiežāk ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: galvassāpes, bezmiegs, sedācija/miegainība, parkinsonisms, akatīzija, tahikardija, trīce, distonija, augšējo elpceļu infekcija, trauksme, reibonis, ķermeņa masas palielināšanās, slikta dūša, uzbudinājums, aizcietējums, vemšana, nespēks, depresija, dispepsija, caureja, sausa mute, zobu sāpes, muskuļu un kaulu sāpes, hipertensija, astēnija, muguras sāpes, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā un klepus.

Nevēlamās blakusparādības, kurām novēroja atkarību no devas, bija galvassāpes, sedācija/miegainība, parkinsonisms, akatīzija, tahikardija, distonija, reibonis, trīce, augšējo elpceļu infekcija, dispepsija un muskuļu un kaulu sāpes.

Šizoafektīvo traucējumu pētījumos nevēlamās blakusparādības kopējā INVEGA devas grupā, kur pacienti vienlaikus saņēma arī antidepresantu vai garastāvokļa stabilizatoru, bija lielāki daļai pacientu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma INVEGA monoterapiju.

Blakusparādību saraksts tabulā

Zemāk uzskaitītas visas nevēlamās blakusparādības, par kurām pieaugušajiem ziņots klīniskos pētījumos un paliperidona pēcreģistrācijas lietošanas novērošanas periodā, iedalot tās biežuma grupās atbilstoši INVEGA klīnisko pētījumu rezultātiem. Izmatotā terminoloģija un biežuma apzīmējumi: *ļoti bieži* ($\geq 1/10$), *bieži* ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), *retāk* ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), *reti* ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), *ļoti reti* ($< 1/10\,000$) un *nav zināms* (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klases	Nevēlamās blakusparādības				
	Biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, sinusīts, urīnceļu infekcija, gripa	pneimoniya, elpceļu infekcija, cistīts, auss infekcija, tonsilīts	acs infekcija, onihomikoze, celulīts, akarodermatīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			balto asinsķermenīšu skaita samazināšanās, trombocitopēnija, anēmija, pazemināts hematokrīts	agranulocitoze ^c , neitropēnija, palielināts eozinofilo leukocītu skaits	
Imūnās sistēmas traucējumi				anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība	

Endokrīnās sistēmas traucējumi			hiperprolaktinēmija ^a	neatbilstoša antidurētiskā hormona sekrēcija ^c , glikoze urīnā	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		ķermeņa masas palielināšanās, palielināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba	cukura diabēts ^d , hiperglikēmija, vidukļa apkārtmēra palielināšanās, anoreksija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs	ūdens intoksikācija, diabētiska ketoacidoze ^c , hipoglikēmija, polidipsija, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	hiperinsulinēmija
Psihiskie traucējumi	bezmiegs ^e	mānija, uzbudinājums, depresija, trauksme	miega traucējumi, apjukuma stāvoklis, pazemināta dzimumtieksme, anorgasmija, nervozitāte, nakts murgi	katatonija, somnambulisms, notrulināts afekts ^c	
Nervu sistēmas traucējumi	parkinsonisms ^b , akatīzija ^b , sedācija/miegainība, galvassāpes	distonija ^b , reibonis, diskinēzija ^b , trīce ^b	tardīvā diskinēzija, krampji ^e , sinkope, psihomotorā hiperaktivitāte, ortostatiskais reibonis, uzmanības traucējumi, dizatrija, disgeizija, hipoestēzija, parestēzija	ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms, galvas smadzeņu išēmija, nereaktivitāte pret kairinājumu ^c , samaņas zudums, nomākta apziņa ^c , diabētiska koma ^c , līdzsvara traucējumi, patoloģiska koordinācija, galvas raustīšanās ^c	
Acu bojājumi		neskaidra redze	fotofobija, konjunktivīts, sausa acs	glaukoma, acs kustību traucējumi ^c , acu grozīšanās ^c , pastiprināta asarošana, acs hiperēmija	
Ausu un labirinta bojājumi			vertigo, dzīkstēšana ausīs, auss sāpes		

Sirds funkcijas traucējumi		atrioventrikulāra blokāde, sirds vadīšanas traucējumi, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, bradikardija, tahikardija	sinusa aritmija, novirzes elektrokardiogrammā, sirdsklauves	priekškambaru mirgošana, ar pozu saistītas ortostatiskās tahikardijas sindroms ^c	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		ortostatiska hipotensija, hipertensija	hipotensija	plaušu embolija, vēnu tromboze, išēmija, pietvīkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		faringolaringeālas sāpes, klepus, aizlikts deguns	dispnoja, sēkšana, epistakse	miega apnojas sindroms, hiperventilācija, aspirācijas pneimonija, sastrēgums elpceļos, disfonija	sastrēgums plaušās
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		sāpes vēderā, diskomforts vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, dispepsija, sausums mutē, zobu sāpes	pietūkusi mēle, gastroenterīts, disfāģija, meteorisms	pankreatīts ^c , zarnu nosprostošanās, ileuss, fēču nesaturēšana, fekāloma ^c , heilīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		paaugstināts transamināžu līmenis	paaugstināts gamma-glutamiltansferrāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis	dzelte	
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze, izsitumi	nātrene, alopecija, ekzēma, pinnes	angioneirotiska tūska, zāļu izraisīti izsitumi ^c , hiperkeratoze, sausa āda, eritēma, ādas krāsas maiņa, seborejisks dermatīts, blaugznas	
Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		skeleta muskuļu sāpes, muguras sāpes, artralģija	paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, muskuļu spazmas, locītavu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu vājums, spranda sāpes	rabdomiolīze ^c , patoloģiska poza ^c	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			urīna nesaturēšana, pollakiūrija, urīna aizture, dizūrija		

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6 apakšpunktu) ^c	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		amenoreja	erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, menstruāciju traucējumi ^c , galaktoreja, dzimumdisfunkcija, sāpes krūts dziedzerī, diskomforta sajūta krūts dziedzerī	priapisms ^c , aizkavētas menstruācijas ^c , ginekomastija, krūšu dziedzeru piebriešana, krūšu dziedzeru palielināšanās ^c , izdalījumi no krūšu dziedzeriem, izdalījumi no maksts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		pireksija, astēnija, nogurums	sejas tūska, tūska ^c , drebuļi, paaugstināta ķermeņa temperatūra, patoloģiska gaita, slāpes, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, savārgums	hipotermija ^c , pazemināta ķermeņa temperatūra ^c , zāļu abstinences sindroms ^c , indurācija ^c	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			krišana		

^a Skatiet 'Hiperprolaktinēmija' turpmāk.

^b Skatiet 'Ekstrapiramidālie simptomi' turpmāk.

^c Nav novērots INVEGA klīniskos pētījumos, bet novērots paliperidona pēcreģistrācijas zāļu lietošanas novērojumu laikā.

^d Ar placebo kontrolētos reģistrācijas klīniskos pētījumos par cukura diabētu tika ziņots 0,05% INVEGA lietojošo pētījuma dalībnieku, salīdzinot ar 0% placebo grupā. Kopējā saslimstība visos klīniskajos pētījumos bija 0,14% visu INVEGA lietotāju.

^e **Bezmiegs ietver:** bezmiegu sākumposmā, bezmiegu vidusposmā. **Krampji ietver:** *grand mal* krampjus.

Tūska ietver: ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku, stingru tūsku. **Menstruāli traucējumi ietver:** neregulāras menstruācijas, oligomenoreju.

Risperidona zāļu formu lietošanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības

Paliperidons ir risperidona aktīvais metabolīts, tādēļ šo savienojumu (gan perorālo, gan parenterālo zāļu formu) blakusparādību profili attiecas uz abiem savienojumiem. Bez iepriekš norādītajām blakusparādībām risperidona preparātu lietošanas laikā radušās tālāk norādītās blakusparādības, un tās sagaidāmas arī INVEGA lietošanas laikā.

Psihiskie traucējumi: ar miegu saistīts ēšanas traucējums.

Nervu sistēmas traucējumi: cerebrālo asinsvadu traucējumi.

Acu bojājumi: (intraoperatīvs) kustīgas varavīksnienes sindroms.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības: trokšņi plaušās.

Ādas un zemādas audu bojājumi: Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)

Šizofrēnijas klīniskos pētījumos nekonstatēja atšķirību starp placebo un INVEGA devās 3 mg un 6 mg. EPS atkarība no devas tika konstatēta divām lielākām INVEGA devām (9 mg un 12 mg). Šizoafektīvo traucējumu pētījumos visu devu grupās bez skaidras saistības ar devu EPS novēroja biežāk nekā placebo grupā.

EPS apvieno apkopotu šādu simptomu analīzi: parkinsonisms (tai skaitā siekalu hipersekrēcija, muskuļu un kaulu stīvums, parkinsonisms, siekalošanās, zobrata rigiditāte, bradikinēzija, hipokinēzija, seja bez izteiksmes, muskuļu stingums, akinēzija, pakauša rigiditāte, muskuļu rigiditāte, parkinsoniska gaita un patoloģisks glabellārais reflekss, parkinsonisma trīce miera laikā), akatīzija (tai skaitā akatīzija, nemiers, hiperkinēzija un nemierīgo kāju sindroms), diskinēzija (diskinēzija, muskuļu raustīšanās, horeoatetoze, atetoze un miklonuss), distonija (tai skaitā distonija, hipertoniya, greizs kakls, patvaļīgas muskuļu kontrakcijas, muskuļu kontraktūra, blefarospazma, okulogirācija, mēles paralīze, sejas spazmas, laringospazmas, miotonija, opistotonuss, orofaringeāla spazmas, pleiototonuss, mēles spazmas un trizms) un trīce. Jāatzīmē, ka analīzē iekļauts plašāks simptomu spektrs, kas ne vienmēr ir saistīts ar ekstrapiramidālo sistēmu.

Svara pieaugums

Šizofrēnijas klīniskos pētījumos, kuros salīdzināja subjektu proporciju, kas atbilda svara pieauguma kritērijam $\geq 7\%$ ķermeņa masas, INVEGA 3 mg un 6 mg un placebo grupās konstatēja līdzīgu svara pieauguma incidenci, bet augstāku svara pieauguma incidenci konstatēja INVEGA 9 mg un 12 mg grupās (salīdzinājumā ar placebo).

Šizoafektīvo traucējumu klīniskajos pētījumos procentuāli vairāk pacientiem (5%), kas saņēma INVEGA, svars palielinājās par $\geq 7\%$, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo (1%). Pētījumā, kur pārbaudīja divas devu grupas (skatīt 5.1 apakšpunktu), svars par $\geq 7\%$ palielinājās 3% pacientu zemākās devas (3–6 mg) grupā, 7% pacientu augstākās devas grupā (9–12 mg) un 1% pacientu placebo grupā.

Hiperprolaktinēmija

Šizofrēnijas klīniskos pētījumos prolaktīna līmeņa palielināšanos serumā novēroja 67% pacientu, kas lietoja INVEGA. Nevēlamas blakusparādības, kas var norādīt uz prolaktīna līmeņa pieaugumu (piemēram, amenoreju, galaktoreju, menstruāliem traucējumiem, ginekomastiju), novēroja pavisam 2% subjektu. Maksimālu vidējā prolaktīna līmeņa palielināšanos serumā novēroja 15. terapijas dienā, līmenis saglabājās augstāks par bāzlīnijas rādītājiem līdz pat mērķa kritērija sasniegšanai.

Zāļu grupas efekti

QT intervāla pagarināšanās, ventrikulāras aritmijas (ventrikulāra fibrillācija, ventrikulāra tahikardija), pēkšņa neizskaidrojama nāve, sirds apstāšanās un *Torsade de pointes* var tikt novēroti, lietojot antipsihotiskos līdzekļus. Antipsihotisko zāļu lietošanas laikā aprakstīta venoza trombembolija, tostarp arī plaušu embolijas un dziļo vēnu trombozes gadījumi. Biežums nav zināms.

Paliperidons ir aktīvais risperidona metabolīts. Var būt attiecināms risperidona drošuma profils.

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā ar gados vecākiem šizofrēnijas pacientiem drošuma profils bija līdzīgs kā jaunāka gadagājuma pacientiem. INVEGA nav pētīta gados vecākiem pacientiem ar demenci. Dažos citos klīniskos pētījumos ar citiem atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem tiek ziņots par paaugstinātu nāves un cerebrovaskulāru notikumu risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Istermiņa un divos ilgtermiņa pētījumos ar paliperidona ilgstošas darbības tabletēm, kas tika veikti 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ar šizofrēniju, kopējais lietošanas drošuma raksturojums līdzinājās pieaugušajiem novērotajam. Apvienotā pusaudžu šizofrēnijas populācijā (12 gadus veci un vecāki, N = 545), kas saņēma INVEGA, nevēlamo blakusparādību biežums un veids bija līdzīgs

pieaugušajiem novērotajam, izņemot šādas BP, par kurām pusaudžiem, kas saņēma INVEGA, ziņoja biežāk nekā pieaugušajiem, kas saņēma INVEGA (un biežāk nekā lietojot placebo): par sedāciju/miegainību, parkinsonismu, ķermeņa masas palielināšanos, augšējo elpceļu infekciju, akatīziju un trīci pusaudžiem ziņoja ļoti bieži ($\geq 1/10$); par vēdera sāpēm, galaktoreju, ginekomastiju, akni, dizartriju, gastroenterītu, deguna asiņošanu, ausu infekciju, paaugstinātu triglicerīdu līmeni asinīs un vertigo pusaudžiem ziņoja bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Ekstrapiramidāli simptomi (EPS)

Īstermiņa, placebo kontrolētā, fiksētu devu pētījumā pusaudžiem EPS sastopamība, lietojot visas INVEGA devas, bija lielāka nekā lietojot placebo, EPS biežumam palielinoties līdz ar devu. Visos pētījumos ar pusaudžiem EPS pusaudžiem bija biežāk nekā pieaugušajiem, lietojot jebkuru INVEGA devu.

Ķermeņa masas palielināšanās

Īstermiņa, placebo kontrolētā, fiksētu devu pētījumā pusaudžiem procentuāli vairāk ar INVEGA ārstēto pētāmo personu (6-19% atkarībā no devas) palielinājās ķermeņa masa $\geq 7\%$, salīdzinot ar pētāmām personām, kas tika ārstētas ar placebo (2%). Nebija skaidri izteiktas sakarības ar devu. Ilgtermiņa 2 gadu pētījumā pētāmās personas, kas saņēma INVEGA gan dubultmaskētos, gan atklātos pētījumos, ziņoja par mērenu ķermeņa masas palielināšanos (4,9 kg).

Pusaudžiem ķermeņa masas palielināšanās jāsalīdzina ar normālas augšanas gadījumā paredzamo.

Prolaktīns

Līdz 2 gadu, atklātas INVEGA terapijas pētījumā pusaudžiem ar šizofrēniju prolaktīna līmenis serumā paaugstinājās 48% sieviešu kārtas pacientu un 60% vīriešu kārtas pacientu. Par blakusparādībām, kas varētu liecināt par prolaktīna līmeņa paaugstināšanos (piemēram, par amenoreju, galaktoreju, menstruāciju traucējumiem, ginekomastiju) ziņoja kopumā 9,3% pētāmo personu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā sagaidāmās pazīmes un simptomi atbilst pastiprinātai paliperidona farmakoloģiskai iedarbībai, kā miegainība un sedācija, tahikardija un hipotensija, QT intervāla pagarināšanās un ekstrapiramidāli simptomi. Saistībā ar pārdozēšanu aprakstīta *Torsade de pointes* un kambaru fibrilācija. Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāapsver, vai pārdozēšanu nav izraisījušas vairākas vienlaikus lietotas zāles.

Izvērtējot vajadzību pēc zālēm un to izvadīšanas laiku no organisma, jāatceras, ka tām ir ilgstoša iedarbība. Paliperidonam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā veicami vispārēji uzturoši pasākumi. Jāatbrīvo elpceļi, jānodrošina adekvāta oksigenācija un ventilācija. Nekavējoties jāuzsāk sirds un asinsvadu sistēmas kontrole. Pastāvīga elektrokardiogrāfija palīdzēs atklāt iespējamu aritmiju. Hipotensiju un asinsrites kolapsu ārstē ar atbilstošiem līdzekļiem, intravenozi ievadot šķidrumu un/vai simpatomimētiskus līdzekļus. Jāapsver aktivētās ogles un caurejas līdzekļu ievadīšana. Smagu ekstrapiramidālu simptomu gadījumā jāordinē antiholīnērgiskie līdzekļi. Jānodrošina rūpīga pacienta novērošana un uzraudzība, kamēr stāvoklis normalizējas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, citi antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AX13

INVEGA sastāv no (+)- un (-)-paliperidona racēmiskā maisījuma.

Darbības mehānisms

Paliperidons ir selektīvs monoamīnu blokators, kura farmakoloģiskās īpašības atšķiras no tradicionālo neiroleptisko līdzekļu farmakoloģiskām īpašībām. Paliperidons cieši saistās ar serotonīnerģiskiem 5-HT₂ receptoriem un dopamīnerģiskiem D₂ receptoriem. Paliperidons bloķē alfa₁-adrenerģiskos receptorus un nedaudz vājāk arī H₁ histamīnerģiskos un alfa₂-adrenerģiskos receptorus. Paliperidona (+) un (-) enantiomēru farmakoloģiskā iedarbība ir kvalitatīvi un kvantitatīvi līdzīga.

Paliperidons nesaistās ar holīnerģiskiem receptoriem. Neraugoties uz to, ka paliperidons ir spēcīgs D₂-antagonists, ko uzskata par spējīgu nomākt pozitīvus šizofrēnijas simptomus, tas retāk izraisa kateipsiju un ietekmē motoriskās funkcijas mazāk nekā tradicionālie neiroleptiskie līdzekļi. Dominējošais centrālais serotonīna antagonisms var samazināt paliperidona tendenci izraisīt ekstrapiramidālas blakusparādības.

Klīniskā iedarbība

Šizofrēnija

INVEGA efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā noteica trīs daudzcentru, placebo kontrolētos, dubultaklos 6 nedēļas ilgos pētījumos. Pētījumos tika iekļauti subjekti, kas atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem. INVEGA devas visos trijos pētījumos bija atšķirīgas, robežās no 3 līdz 15 mg vienu reizi dienā. Primārais efektivitātes mērķa parametrs bija definēts kā punktu skaita samazināšanās Pozitīvo un negatīvo sindromu skalā (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*), kas attēlota tabulā zemāk. PANSS ir apstiprināta daudzpunktu skala, kas sastāv no pieciem faktoriem, ar ko izvērtēt pozitīvos simptomus, negatīvos simptomus, domu apjukumu, nekontrolētu naidīgumu/uztraukumu un nemieru/depresiju. Visas testētās INVEGA devas 4. dienā atšķīrās no placebo ($p < 0,05$). Iepriekš izvirzītie sekundārie mērķa parametri bija Personīgās un sociālās uzvedības skalas (*Personal and Social Performance, PSP*) un Vispārēju klīnisko simptomu smaguma izvērtēšanas (*Clinical Global Impression – Severity, CGI-S*) skalas punktu skaita izmaiņas. Visos trijos pētījumos PSP un CGI-S skalās INVEGA bija labāks par placebo. Vēl efektivitāte tika novērtēta kā sekundārais mērķa parametrs, aprēķinot ārstēšanas reakciju (definēta kā PANSS kopējā punktu skaita samazināšanās par $\geq 30\%$).

Šizofrēnijas pētījumi. Kopējais punktu skaits Pozitīvo un negatīvo sindromu skalā (PANSS) šizofrēnijas pacientiem – izmaiņas pētījuma beigās (pēdējais veiktais novērojums), salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem - pētījumos R07776477-SCH-303, R076477-SCH-304 un R076477-SCH-305: analizēti pacienti pēc randomizācijas, kas atzīti par derīgiem pētījumam (<i>intent-to-treat</i>)					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Vid. bāzlīnijā (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Vid. izmaiņas (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P vērtība (pret placebo)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Vid. bāzlīnijā (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Vid. izmaiņas (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P vērtība (pret placebo)			0,006		< 0,001
Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Vid. bāzlīnijā (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Vid. izmaiņas (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P vērtība (pret placebo)		< 0,001		< 0,001	
Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Piezīme: negatīvas punktu izmaiņas liecina par uzlabošanos. Visos trijos pētījumos iekļāva aktīvās kontroles grupu (olanzapīns devā 10 mg). LOCF = pēdējais novērojums, kas pārcelts uz priekšu. Tika izmantotas 1-7

PANSS versijas. Pētījumā R076477-SCH-305 tika iekļauta arī 15 mg deva, bet rezultāti nav atspoguļoti, jo šī deva pārsniedz maksimālo ieteicamo 12 mg devu.

Šizofrēnijas pētījumi: reaģējušo pacientu proporcija pēc LOCF pētījuma beigās Pētījumi R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 un R076477-SCH-305: analizēti pacienti pēc randomizācijas, kas atzīti par derīgiem pētījumam (<i>intent-to-treat</i>)					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Reaģējušie, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Nereāģējušie, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P vērtība (pret placebo)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Reaģējušie, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Nereāģējušie, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
P vērtība (pret placebo)	--		0,025		0,012
R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Reaģējušie, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Nereāģējušie, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
P vērtība (pret placebo)	--	0,001		< 0,001	

Nosakot efekta stabilitāti ilgtermiņa pētījumos, INVEGA daudz efektīvāk par placebo nodrošināja simptomu kontroli un aizkavēja šizofrēnijas paasinājumu. Akūtas epizodes ārstēšanai pacienti saņēma INVEGA 6 nedēļas, pēc tam turpināja slimības stabilizāciju ar INVEGA vēl 8 nedēļas (devas robežās no 3 līdz 15 mg vienu reizi dienā). Pēc tam pacienti tika randomizēti turpmākai dubultaklai terapijai ar INVEGA vai placebo, kamēr atjaunojās šizofrēnijas simptomi. Efektivitātes apsvērumu dēļ pētījums tika pārtraukts priekšlaikus, jo INVEGA grupā novēroja daudz ilgāku laiku līdz slimības paasinājumam, nekā placebo grupā ($p = 0,0053$).

Šizoafektīvi traucējumi

INVEGA efektivitāte akūtā šizoafektīvu traucējumu psihotisko vai mānijas simptomu ārstēšanā tika noteikta divos ar placebo kontrolētos, 6 nedēļu ilgos pētījumos pieaugušiem pacientiem, kas nav gados vecāki cilvēki. Šie pacienti: 1) atbilda DSM-IV šizoafektīvo traucējumu kritērijiem, kā apstiprināts strukturētā klīniskā intervijā par DSM-IV traucējumiem; 2) kopējais punktu skaits pēc Pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (PANSS) viņiem bija vismaz 60; 3) viņiem bija izteikti garastāvokļa simptomi, ko apstiprināja vismaz 16 punkti pēc Junga mānijas vērtēšanas skalas (*Young Mania Rating Scale*, YMRS) un/vai Hamiltona depresijas vērtēšanas skalas 21 (*Hamilton Rating Scale for Depression*, HAM-D 21). Populācijā ietilpa šizoafektīvi gan bipolārā, gan depresīvā tipa pacienti. Vienā no šiem pētījumiem efektivitāte tika novērtēta 211 pacientiem, kas saņēma mainīgas INVEGA devas (no 3 mg līdz 12 mg reizi dienā). Otrā pētījumā efektivitāte tika novērtēta 203 pacientiem, kas reizi dienā saņēma divas atšķirīgas INVEGA devas: 6 mg ar iespēju to samazināt līdz 3 mg ($n = 105$) vai 12 mg ar iespēju to samazināt līdz 9 mg ($n = 98$). Abos pētījumos piedalījās pacienti, kas INVEGA saņēma kā monoterapiju vai kopā ar garastāvokļa stabilizatoriem un/vai antidepresantiem. Devas tika saņemtas no rīta neatkarīgi no maltītes. Efektivitāte tika novērtēta ar PANSS.

INVEGA grupa mainīgo devu pētījumā (devas no 3 mg līdz 12 mg/dienā, vidējā modālā deva 8,6 mg/dienā) un INVEGA augstākās devas grupa 2 atšķirīgu devu pētījumā (12 mg/dienā ar iespēju to samazināt līdz 9 mg/dienā) pēc 6 nedēļām pēc PANSS bija pārākas salīdzinājumā ar placebo grupu. Zemākās devas grupā 2 atšķirīgu devu pētījumā (6 mg/dienā ar iespēju to samazināt līdz 3 mg/dienā) INVEGA grupa būtiski neatšķīrās no placebo grupas, mērot pēc PANSS. Abos pētījumos tikai daži pacienti saņēma 3 mg devu, un šīs devas efektivitāti nebija iespējams apstiprināt. Statistiski labākus mānijas simptomu uzlabojumus, mērot pēc YMRS (sekundārās efektivitātes skalas), novēroja pacientiem mainīgās devas pētījumā un INVEGA augstākās devas grupā otrajā pētījumā.

Salīdzinot abu pētījumu rezultātus (pētījumu apvienotie dati), beigās INVEGA uzlaboja šizoafektīvu traucējumu psihotiskos un mānijas simptomus salīdzinājumā ar placebo, INVEGA lietojot vai nu kā

monoterapiju, vai kopā ar garastāvokļa stabilizatoriem un/vai antidepresantiem. Tomēr monoterapijas gadījumā attiecībā uz PANSS un YMRS novērotā iedarbība kopumā bija lielāka nekā tiem pacientiem, kas vienlaikus lietoja antidepresantus un/vai garastāvokļa stabilizatorus. Turklāt apvienotajā populācijā INVEGA nebija efektīvs pret psihozes simptomiem pacientiem, kuri vienlaikus saņēma garastāvokļa stabilizatorus un antidepresantus, tomēr šī populācija bija maza (paliperidona grupā reaģēja 30 pacienti, bet placebo grupā – 20 pacienti). Turklāt pētījuma SCA-3001 ITT populācijā pēc PANSS skalas noteiktā ietekme uz pacientu, kuri vienlaikus saņēma garastāvokļa stabilizatorus un/vai antidepresantus, psihozes simptomiem bija viennozīmīgi mazāk izteikta un nesasniedza statistisku nozīmi. INVEGA ietekme uz depresijas simptomiem šajos pētījumos nav pierādīta, bet šāda ietekme pierādīta ilgstošā pētījumā, lietojot ilgstošas darbības injicējamu paliperidona zāļu formu (šajā punktā aprakstīts tālāk).

Izpētot populācijas apakšgrupas, neatklājās, ka reakcija atšķirtos pēc dzimuma, vecuma vai ģeogrāfiskā reģiona. Nebija pietiekamu datu, lai izpētītu iedarbības atšķirības dažādām rasēm. Vēl efektivitāte tika novērtēta kā sekundārais mērķa parametrs, aprēķinot ārstēšanas reakciju (definēta kā PANSS kopējā punktu skaita samazināšanās par $\geq 30\%$ un CGI-C punktu skaits ≤ 2).

Šizoafektīvu traucējumu pētījumi: primārās efektivitātes parametrs, PANSS kopējā punktu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, pētījumos R076477-SCA-3001 un R076477-SCA-3002: analizēti pacienti pēc randomizācijas, kas atzīti par derīgiem pētījumam (<i>intent-to-treat</i>)				
	Placebo	INVEGA zemākā deva (3–6 mg)	INVEGA augstākā deva (9–12 mg)	INVEGA mainīgā deva (3–12 mg)
R076477-SCA-3001	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Vid. bāzlīnijā (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Vid. izmaiņas (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P vērtība (pret placebo)		0,187	0,003	
Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCH-3002	(N=93)			(N=211)
Vid. bāzlīnijā (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Vid. izmaiņas (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P vērtība (pret placebo)				< 0,001
Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)				-13,5 (2,63)

Piezīme: negatīvas punktu izmaiņas liecina par uzlabošanos. LOCF = pēdējais novērojums, kas pārcelts uz priekšu.

Šizoafektīvu traucējumu pētījumi: sekundārās efektivitātes parametrs, reaģējušo pacientu proporcija pēc LOCF pētījuma beigās: pētījumi R076477-SCA-3001 un R076477-SCA-3002: analizēti pacienti pēc randomizācijas, kas atzīti par derīgiem pētījumam (<i>intent-to-treat</i>)				
	Placebo	INVEGA zemākā deva (3–6 mg)	INVEGA augstākā deva (9–12 mg)	INVEGA mainīgā deva (3–12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Reaģējušie, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Nereaģējušie, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P vērtība (pret placebo)	--	0,008	0,001	
R076477-SCH-3002				
N	93			210
Reaģējušie, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Nereaģējušie, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P vērtība (pret placebo)	--			0,046

Reakcija definēta kā PANSS kopējā punktu skaita samazināšanās par $\geq 30\%$, salīdzinot ar bāzlīniju, un CGI-C punktu skaits ≤ 2

Ilgstošā pētījumā, kas bija plānots iedarbības saglabāšanās novērtēšanai, ilgstošas darbības injicējamā paliperidona zāļu forma nozīmīgi efektīvāk nekā placebo nodrošināja simptomu kontroli un aizkavēja šizoafektīvu traucējumu psihotisko, mānijas un depresīvo simptomu recidīvu. Pēc sekmīgas akūtas psihotiskas vai garastāvokļa epizodes ārstēšanas 13 nedēļas un vēl 12 nedēļu stāvokļa stabilizācijas ar ilgstošas darbības injicējamu paliperidona zāļu formu (no 50 līdz 150 mg devās) pacienti tika

nejaušināti iedalīti 15 mēnešu dubultmaskētā pētījuma recidīva profilakses periodam, vai nu turpinot ilgstošas darbības injicējamās paliperidona zāļu formas, vai placebo lietošanu līdz šizoafektīvu simptomu recidīvam. Pētījumā pacientiem, kas ārstēti ar ilgstošas darbības injicējamo paliperidona zāļu formu, konstatēja nozīmīgi ilgāku laiku līdz recidīvam nekā ar placebo ārstētajiem pacientiem ($p < 0,001$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus INVEGA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās šizoafektīvu traucējumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

INVEGA efektivitāte šizofrēnijas ārstēšanā 12 – 14 gadus veciem pusaudžiem nav noskaidrota.

INVEGA efektivitāte pusaudžu vecuma pētāmām personām ar šizofrēniju (INVEGA N = 149, placebo N = 51) pētīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 6 nedēļu pētījumā, izmantojot fiksētas devas, pēc ķermeņa masas iedalītu ārstēšanas grupu plānojumu 1,5 – 12 mg dienas devas robežās. Pētāmo personu vecums bija 12–17 gadi un tās atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem. Efektivitāti vērtēja, izmantojot PANSS. Šis pētījums pierādīja INVEGA efektivitāti pusaudžu vecuma pētāmām personām ar šizofrēniju vidējās devas grupā. Sekundāri, ar devas analīzi pierādīja 3 mg, 6 mg un 12 mg devas efektivitāti, lietojot vienu reizi dienā.

Pusaudžu šizofrēnijas pētījums: R076477-PSZ-3001: 6 nedēļu, fiksētas devas, placebo kontrolēts Analizēta pacientu grupa, kas atzīti par derīgiem pētījumam (<i>intent-to-treat</i>). LOCF galauztādījuma pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli				
	Placebo N=51	INVEGA maza deva 1,5 mg N=54	INVEGA vidēja deva 3 vai 6 mg* N=48	INVEGA liela deva 6 vai 12 mg** N=47
PANSS punktu skaita pārmaiņa				
Vidēji sākotnēji (SN)				
Vidējā pārmaiņa (SN)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)		0,508	0,006	0,086
		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
Pacientu ar atbildes reakciju analīze				
Pacienti ar atbildes reakciju, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Pacienti bez atbildes reakcijas, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)		0,479	0,001	0,043
Atbildes reakcija definēta kā PANSS kopējā punktu skaita samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, par $\geq 20\%$ Piezīme: negatīva punktu skaita pārmaiņa liecina par uzlabošanos. LOCF = pēdējais novērojums, kas pārcelts uz priekšu.				

* Vidējas devas grupa: 3 mg pētāmām personām < 51 kg, 6 mg pētāmām personām ≥ 51 kg

** Lielas devas grupa: 6 mg pētāmām personām < 51 kg, 12 mg pētāmām personām ≥ 51 kg

INVEGA efektivitāti elastīgās devu robežās no 3 mg līdz 9 mg dienā pusaudžu vecuma pētāmām personām (12 gadus vecām un vecākām) ar šizofrēniju (INVEGA N = 112, aripiprazols N = 114) vērtēja arī randomizētā, dubultmaskētā, aktīvu zāļu kontrolētā pētījumā, kas ietvēra 8 nedēļu, dubultmaskētu akūto fāzi un 18 nedēļu, dubultmaskētu balstdevas lietošanas fāzi. PANSS kopējā punktu skaita pārmaiņas no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai un 26. nedēļai skaitliski INVEGA un aripiprazola ārstēšanas grupās bija līdzīgas. Turklāt pacientu, kam novēroja PANSS kopējā punktu skaita uzlabošanos par $\geq 20\%$ 26. nedēļā, procentuālā atšķirība starp abām ārstēšanas grupām skaitliski bija līdzīga.

Pusaudžu šizofrēnijas pētījums: R076477-PSZ-3003: 26 nedēļu, elastīgas devas, aktīvu zāļu kontrolēts Analizēta pacientu grupa, kas atzīti par derīgiem pētījumam (<i>intent-to-treat</i>). LOCF galauztādījuma pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli		
	INVEGA 3–9 mg N=112	Aripiprazols 5-15 mg N=114
PANSS punktu skaita pārmaiņa 8. nedēļa, akūtais galauztādījums Vidēji sākotnēji (SN) Vidējā pārmaiņa (SN) P vērtība (salīdzinot ar aripiprazolu) Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)	896 (1222) -193 (1380) 0935 01 (183)	920 (1209) -198 (1456)
PANSS punktu skaita pārmaiņa 26. nedēļas galauztādījums Vidēji sākotnēji (SN) Vidējā pārmaiņa (SN) P vērtība (salīdzinot ar aripiprazolu) Vidējās LS rādītāju atšķirības (SK)	89,6 (12,22) -25,6 (16,88) 0,877 -0,3 (2,20)	92,0 (12,09) -26,8 (18,82)
Pacientu ar atbildes reakciju analīze 26. nedēļas galauztādījums Pacienti ar atbildes reakciju, n (%) Pacienti bez atbildes reakcijas, n (%) P vērtība (salīdzinot ar aripiprazolu)	86 (76,8) 26 (23,2) 0,444	93 (81,6) 21 (18,4)

Atbildes reakcija definēta kā PANSS kopējā punktu skaita samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, par $\geq 20\%$

Piezīme: negatīva punktu skaita pārmaiņa liecina par uzlabošanos. LOCF = pēdējais novērojums, kas pārcelts uz priekšu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Paliperidona farmakokinētika pēc INVEGA lietošanas ieteicamo klīnisko devu robežās ir proporcionāla devai.

Uzsūkšanās

Pēc vienas devas ieņemšanas INVEGA atbrīvošanās notiek pakāpeniski, sasniedzot maksimālo paliperidona plazmas koncentrāciju (C_{max}) pakāpeniski 24 stundu laikā pēc devas ieņemšanas. Lietojot INVEGA vienu reizi dienā, vairumam subjektu paliperidona stabila plazmas koncentrācija tiek sasniegta 4-5 dienu laikā pēc lietošanas sākuma.

Paliperidons ir risperidona aktīvais metabolīts. INVEGA atbrīvošanās nodrošina minimālas maksimālās un minimālās plazmas koncentrācijas svārstības, kādas novērotas ātras darbības risperidonam (fluktuācijas indekss 38% un 125%).

Paliperidona absolūtā biopieejamība pēc INVEGA lietošanas ir 28% (90% TI no 23%–33%).

Lietojot paliperidona ilgstošās darbības tabletes augsta tauku un kaloriju satura standarta ēdienreizēs, paliperidona C_{max} un AUC paaugstinās par 50–60%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Izkliede

Paliperidona izkļiede notiek ātri. Šķietamais izkļiedes tilpums ir 487 l. 74% paliperidona saistās ar plazmas olbaltumvielām. Tas saistās galvenokārt ar α_1 -skābo glikoproteīnu un albumīnu.

Biotransformācija un eliminācija

Vienu nedēļu pēc ātras darbības ¹⁴C-paliperidona perorālas 1 mg reizes devas ieņemšanas 59% devas neizmainītā veidā izdalījās ar urīnu. Tas liecina, ka nenotiek izteikta paliperidona metabolizācija aknās. Apmēram 80% ievadītās radioaktivitātes varēja konstatēt urīnā, 11% – izkārnījumos. *In vivo* identificēti četri metabolisma varianti, taču nevienā no tiem nemetabolizējas vairāk par 6,5% devas: dealkilēšana, hidroksilēšana, dehidrogenēšana un benzisoksazola šķelšana. Kaut arī pētījumi *in vitro* liek domāt par CYP2D6 un CYP3A4 nozīmi paliperidona metabolismā, *in vivo* nav pierādījumu, ka šiem izoenzīmiem būtu svarīga loma paliperidona metabolismā. Analizējot populācijas farmakokinētiskos rādītājus, redzamu paliperidona šķietamā klirensa atšķirību aktīviem un neaktīviem CYP2D6 substrātu metabolizētājiem pēc INVEGA lietošanas nekonstatēja. *In vitro* pētījumi cilvēka aknu mikrosomās liecina, ka paliperidons būtiski neinhibē zāļu metabolismu, kas metabolizējas ar P450 izoenzīmu starpniecību, tai skaitā CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 un CYP3A5. Paliperidona terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 23 stundas.

In vitro pētījumos redzams, ka paliperidons ir P-gp substrāts un vājš P-gp inhibitors augstās koncentrācijās. *In vivo* dati nav pieejami un klīniskā saistība nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Pētot subjektus ar mēreniem aknu funkciju traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*), brīvā paliperidona koncentrācija plazmā bija līdzīga kā veseliem subjektiem. Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*).

Nieru darbības traucējumi

Samazinoties nieru funkcijai, paliperidona eliminācija samazinās. Pacientiem ar viegliem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klirens [CrCl] = 50 līdz < 80 ml/min) kopējais paliperidona klirens samazinājās par 32%, pacientiem ar mēreniem nieru funkcijas traucējumiem (CrCl = 30 līdz < 50 ml/min) – par 64%, bet smagiem nieru funkcijas traucējumiem (CrCl < 30 ml/min) – par 71%. Subjektiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru funkcijas traucējumiem paliperidona vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 24, 40 un attiecīgi 51 stunda, salīdzinot ar subjektiem, kuriem bija normāla nieru funkcija (CrCl ≥ 80 ml/min).

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētikas pētījumi vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi, n = 26) liecina, ka paliperidona šķietamais stabilas koncentrācijas klirens pēc INVEGA lietošanas bija par 20% zemāks, salīdzinot ar pieaugušiem subjektiem (18 – 45 gadus veci, n = 28). Tomēr redzamu vecuma ietekmi uz populācijas farmakokinētisko analīzi šizofrēnijas pacientiem pēc korekcijas atbilstoši ar vecumu saistītām kreatinīna klirensa izmaiņām nekonstatēja.

Pusaudži

Paliperidona sistēmiskā kopējā iedarbība pusaudžu vecuma pētāmām personām (15 gadus vecām un vecākām) bija līdzīga pieaugušajiem novērotajai. Pusaudžiem ar ķermeņa masu < 51 kg novēroja par 23% lielāku kopējo iedarbību nekā pusaudžiem ar ķermeņa masu ≥ 51 kg. Vecums viens pats neietekmēja paliperidona kopējo iedarbību.

Rase

Populācijas farmakokinētiskā analīze pēc INVEGA lietošanas nenorāda uz rases atkarīgām izmaiņām paliperidona farmakokinētikā.

Dzimums

Paliperidona šķietamais klirens pēc INVEGA lietošanas sievietēm ir apmēram par 19% zemāks nekā vīriešiem. Šo atšķirību var izskaidrot galvenokārt ar sausās ķermeņa masas un kreatinīna klirensa atšķirībām sievietēm un vīriešiem.

Smēķēšana

In vitro pētot cilvēka aknu enzīmus, konstatēja, ka paliperidons nav CYP1A2 substrāts; tāpēc smēķēšanai nevajadzētu ietekmēt paliperidona farmakokinētiku. Populācijas farmakokinētiskā analīze

rāda nedaudz zemāku paliperidona iedarbību smēķētājiem salīdzinot ar nesmēķētājiem. Tomēr ir maz ticams, ka šī atšķirība ir klīniski nozīmīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Paliperidona atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem novēroja galvenokārt tādas farmakoloģiskos efektus kā sedācija un prolaktīna iedarbība uz krūts dziedzeriem un ģenitālijām. Žurkām un trušiem teratogēnu paliperidona iedarbību nekonstatēja. Reprodukcijas pētījumos ar žurkām, lietojot risperidonu (kas cilvēkiem un žurkām izteikti konvertējas par paliperidonu), novēroja samazinātu dzimšanas svaru un pēcnācēju dzīvildzi. Citi dopamīna antagonisti, ordinējot tos grūsnām mātītēm, negatīvi ietekmēja pēcnācēju motorisko attīstību un spējas mācīties. Virknē testu paliperidonam nekonstatēja genotoksisku iedarbību. Perorāla risperidona kanceroģenēzes pētījumos žurkām un pelēm biežāk novēroja hipofīzes adenomas (pelēm), endokrīnas aizkuņģa dziedzera adenomas (žurkām) un piena dziedzera adenomas (abām sugām). Šie audzēji var būt saistīti ar ilgstošu dopamīna D2 antagonismu un hiperprolaktinēmiju. Šo dzīvniekiem konstatēto audzēju nozīme attiecībā uz risku cilvēkam nav zināma.

7 nedēļu toksicitātes pētījumā jaunām žurkām, kas saņēma līdz pat 2,5 mg/kg paliperidona perorālas dienas devas, kas atbilst aptuvenai kopējai iedarbībai klīniskas lietošanas gadījumā, rēķinot pēc AUC, nenovēroja nekādu ietekmi uz augšanu, dzimumnobriešanu un ar vairošanos saistīto uzvedību. Paliperidons netraucēja tēviņu neirobiheiviorālo attīstību līdz 2,5 mg/kg dienas devā. Lietojot 2,5 mg/kg dienas devu mātītēm, novēroja ietekmi uz iemaņu apguvi un atmiņu. Šo ietekmi nenovēroja pēc ārstēšanas pārtraukšanas. 40 nedēļu toksicitātes pētījumā jauniem suņiem, kas saņēma līdz pat 5 mg/kg risperidona perorālas dienas devas (kas ekstensīvi pārveidojas par paliperidonu), novēroja ietekmi uz dzimumnobriešanu, garo kaulu augšanu un augšstilba minerālvielu blīvumu, sākot no 3 reizes lielākas klīniskās iedarbības, rēķinot pēc AUC.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

3 mg

mg

Kodols

Polietilēnoksīds 200K

Nātrija hlorīds

Povidons (K29-32)

Stearīnskābe

Butilhidroksitoluols (E321)

Dzelzs oksīds (dzeltenais) (E172)

Polietilēnoksīds 7000K

Dzelzs oksīds (sarkanais) (E172)

Hidroksietilceluloze

Polietilēnglikols 3350

Celulozes acetāts

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Laktozes monohidrāts

Triacetīns

Karnauba vasks

Apdrukas tinte

Dzelzs oksīds (melns) (E172)

Propilēnglikols

Hipromeloze

6 mg

Kodols

Polietilēnoksīds 200K

Nātrija hlorīds

Povidons (K29-32)

Stearīnskābe

Butilhidroksitoluols (E321)

Polietilēnoksīds 7000K

Dzelzs oksīds (sarkanais) (E172)

Hidroksietilceluloze

Polietilēnglikols 3350

Celulozes acetāts

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Polietilēnglikols 400

Dzelzs oksīds (dzeltenais) (E172)

Dzelzs oksīds (sarkanais) (E172)

Karnauba vasks

Apdrukas tinte

Dzelzs oksīds (melns) (E172)

Propilēnglikols

Hipromeloze

9 mg

Kodols

Polietilēnoksīds 200K

Nātrija hlorīds

Povidons (K29-32)

Stearīnskābe

Butilhidroksitoluols (E321)

Polietilēnoksīds 7000K

Dzelzs oksīds (sarkanais) (E172)

Dzelzs oksīds (melns) (E172)

Hidroksietilceluloze

Polietilēnglikols 3350

Celulozes acetāts

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Polietilēnglikols 400

Dzelzs oksīds (sarkanais) (E172)

Karnauba vasks

Apdrukas tinte

Dzelzs oksīds (melns) (E172)

Propilēnglikols

Hipromeloze

12 mg

Kodols

Polietilēnoksīds 200K

Nātrijs hlorīds
Povidons (K29-32)
Stearīnskābe
Butilhidroksitoluols (E321)
Polietilēnoksidis 7000K
Dzelzs oksīds (sarkanais) (E172)
Dzelzs oksīds (dzeltenais) (E172)
Hidroksietilceluloze
Polietilēnglikols 3350
Celulozes acetāts

Apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols 400
Dzelzs oksīds (dzeltenais) (E172)
Karnauba vasks

Apdrukātais tinte

Dzelzs oksīds (melns) (E172)
Propilēnglikols
Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pudelītes: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Lai aizsargātu no mitruma, uzglabāt pudelīti cieši noslēgtu.
Blisteri: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Lai aizsargātu no mitruma, uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudelītes:

Balta augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar indukcijas slēgumu un bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Katrā pudelītē ir divi maisiņi (maisīņš no polietilēna, kuru atļauts lietot pārtikai) ar 1 g silīcija gēla (silīcija dioksīds) adsorbenta.

Iepakojumā 30 un 350 ilgstošās darbības tabletes.

Blisteri:

Orientēta poliamīda (OPA)-alumīnija-polivinilhlorīda (PVH)/alumīnija perforējams, bērniem neatverams blisteris.

Iepakojumā 14, 28, 49, 56 un 98 ilgstošās darbības tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 25. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 14. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA IEPAKOJUMS OPA-ALUMĪNIJA-PVH/ALUMĪNIJA BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVEGA 3 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 6 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 9 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 12 mg ilgstošās darbības tabletes

paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 3 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 6 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 9 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 12 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

3 mg tabletes

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes
49 ilgstošās darbības tabletes
56 ilgstošās darbības tabletes
98 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu, nekošļāt, nedalīt, nesmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Lai aizsargātu no mitruma, uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

3 mg

14 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/067

28 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/041

49 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/042

56 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/043

98 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/044

6 mg

14 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/070

28 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/045

49 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/046

56 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/047

98 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/048

9 mg

14 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/073

28 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/049

49 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/050

56 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/051

98 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/052

12 mg

14 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/076

28 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/053

49 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/054

56 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/055

98 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/056

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAS UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
7 TABLETES OPA-ALU-PVH/ALUMĪNIJA BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVEGA 3 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 6 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 9 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 12 mg ilgstošās darbības tabletes

paliperidonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P, O, T, C, Pk, S, Sv

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVEGA 3 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 6 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 9 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 12 mg ilgstošās darbības tabletes

paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 3 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 6 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 9 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 12 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

3 mg tabletes

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
350 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Norīt veselu, nekošļāt, nedalīt, nesmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Lai aizsargātu no mitruma, uzglabāt pudelīti cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

3 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/057
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/058

6 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/059
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/060

9 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/061
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/062

12 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/063
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/064

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

invega 3 mg

invega 6 mg
invega 9 mg
invega 12 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVEGA 3 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 6 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 9 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 12 mg ilgstošās darbības tabletes

paliperidonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 3 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 6 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 9 mg paliperidona.
Katra ilgstošās darbības tablete satur 12 mg paliperidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

3 mg tabletes

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
350 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu, nekošļāt, nedalīt, nesmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Lai aizsargātu no mitruma, uzglabāt pudelīti cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

3 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/057
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/058

6 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/059
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/060

9 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/061
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/062

12 mg
30 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/063
350 ilgstošās darbības tabletes - EU/1/07/395/064

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

INVEGA 3 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 6 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 9 mg ilgstošās darbības tabletes
INVEGA 12 mg ilgstošās darbības tabletes

paliperidonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiņiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INVEGA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms INVEGA lietošanas
3. Kā lietot INVEGA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INVEGA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INVEGA un kādam nolūkam to lieto

INVEGA satur aktīvo vielu paliperidonu, kas pieder antipsihotisko līdzekļu klasei.

INVEGA lieto šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem un 15 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem.

Šizofrēnija ir stāvoklis, kas izpaužas ar tādiem simptomiem kā balsu dzirdēšana, tādu lietu redzēšana un jušana, kuras patiesībā nemaz nav, nepareizi priekšstati par lietām, neparasts aizdomīgums, ieraušanās sevī, nesakarīga runa un uzvedība, emocionāls tukšums. Pacienti šādā stāvoklī var justies nomākti, nemierīgi, viņiem var būt vainas apziņa vai sasprindzinājums.

INVEGA lieto arī šizoafektīvo traucējumu ārstēšanai pieaugušajiem.

Šizoafektīvs traucējums ir psihisks stāvoklis, kad vairāki šizofrēnijas simptomi (aprakstīti iepriekš) cilvēkam izpaužas līdz ar garastāvokļa traucējumu simptomiem (eiforijas izjūta, skumju izjūta, uzbudinājuma sajūta, apjukuma izjūta, bezmiegs, runīgums, intereses zudums par ikdienas darbībām, cilvēks guļ pārāk daudz vai pārāk maz, ēd pārāk daudz vai pārāk maz, un cilvēkam ir atkārtotas domas par pašnāvību).

INVEGA var palīdzēt mazināt Jūsu slimības simptomus un neļaut tiem atgriezties.

2. Kas Jums jāzina pirms INVEGA lietošanas

Nelietojiet INVEGA šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret paliperidonu, risperidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms INVEGA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Pacienti ar šizoafektīviem traucējumiem, kurus ārstē ar šīm zālēm, rūpīgi jānovēro, vai nerodas pāreja no maniakālajiem simptomiem uz depresijas simptomiem.
- Šīs zāles nav pētītas gados vecākiem pacientiem ar demenci. Taču gados vecākiem pacientiem ar demenci, kuri ir ārstēti ar citiem līdzīga tipa medikamentiem, var būt paaugstināts triekas vai nāves risks (skatīt 4. punktu, *Iespējamās blakusparādības*).
- Ja Jums ir Parkinsona slimība vai demence.
- Ja Jums ir kādreiz ir diagnosticēti stāvokļi, kuri iekļauj sekojošus simptomus – augsta temperatūra un muskuļu stīvums (zināmi kā ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms).
- Ja Jums ir bijušas neparastas kustības mēles vai sejas apvidū (tardīvā diskinēzija). Jums jāzina, ka abas šīs novirzes var izraisīt šī tipa medikamenti.
- Ja zināt, ka kādreiz senāk Jums ir bijis mazs leukocītu skaits asinīs (ko var būt un var nebūt izraisījušas citas zāles).
- Ja Jums ir diabēts vai nosliece uz to.
- Ja Jums ir sirds slimība vai Jūs lietojat sirds zāles, kas var veicināt asinsspiediena pazemināšanos.
- Ja Jums ir epilepsija.
- Ja Jums ir rīšanas traucējumi, kuņģa vai zarnu darbības traucējumi, kas ietekmē Jūsu spēju norīt zāles vai ēdienu.
- Ja Jums ir slimība, kam raksturīga caureja.
- Ja Jums ir nieru funkcijas traucējumi.
- Ja Jums ir aknu funkcijas traucējumi.
- Ja Jums ir pagarināta un/vai sāpīga erekcija.
- Ja Jums ir grūtības kontrolēt iekšējo ķermeņa temperatūru vai pārkaršanu.
- Ja Jūsu asinīs ir bijis patoloģiski augsts hormona prolaktīna līmenis vai Jums ir iespējami prolaktīnkarīgs audzējs.
- Ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem slimības vēsturē ir asins trombu veidošanās, jo antipsihotiskie līdzekļi ir bijuši saistīti ar asins trombu veidošanos.

Ja Jums ir jebkurš no šiem stāvokļiem, lūdzu, pastāstiet to savam ārstam, jo viņš var vēlēties piemērot Jums medikamenta devu vai novērot Jūs.

Tā kā ļoti reti INVEGA lietotājiem novērots bīstami mazs noteikta veida infekcijas apkarošanai nepieciešamo šūnu leukocītu skaits asinīs, ārsts var pārbaudīt leukocītu skaitu Jūsu asinīs.

INVEGA var izraisīt ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās var nevēlami ietekmēt Jūsu veselību. Ārstam ir regulāri jānolēdz Jūsu ķermeņa masa.

Tā kā INVEGA lietotājiem novērota cukura diabēta rašanās vai esoša cukura diabēta paasināšanās, ārstam jāpārbauda paaugstināta cukura līmeņa pazīmes asinīs. Pacientiem, kuriem jau pirms šo zāļu lietošanas ir cukura diabēts, regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs.

Lēcas apduļķošanās (kataraktas) dēļ veiktas acs operācijas laikā iespējama nepietiekama zīlītes (acs melnās apaļās centrālās daļas) paplašināšanās. Turklāt operācijas laikā varavīksnene (acs krāsainā daļa) var kļūt kustīga, kas var izraisīt acs bojājumu. Ja Jums ir plānota acs operācija, noteikti pastāstiet savam oftalmologam par to, ka lietojat šīs zāles.

Bērni un pusaudži

INVEGA nav paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai par 15 gadiem jaunākiem bērniem un pusaudžiem.

INVEGA nav paredzēts šizoafektīvu traucējumu ārstēšanai bērniem un par 18 gadiem jaunākiem pusaudžiem.

Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai INVEGA šajās vecuma grupās ir drošs un efektīvs.

Citas zāles un INVEGA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Sirdsdarbības elektriskās funkcijas novirzes var rasties, ja šīs zāles lieto kopā ar noteiktām zālēm, kas kontrolē sirdsdarbības ritmu, vai dažām citām zālēm, piemēram, antihistamīniem, pretmalārijas līdzekļiem vai citām antipsihotiskām zālēm.

Tā kā šo zāļu iedarbība notiek galvenokārt smadzenēs, tas var mijiedarboties ar citām zālēm (vai alkoholu), kas darbojas smadzenēs, tieši palielinot efektu uz smadzeņu funkcijām.

Tā kā šīs zāles var pazemināt asinsspiedienu, jāievēro piesardzība, ja šīs zāles tiek lietots vienlaikus ar zālēm, kas pazemina asinsspiedienu.

Šīs zāles var samazināt Parkinsona slimības un nemierīgo kāju sindroma ārstēšanai lietoto zāļu iedarbību (piemēram, levodopa).

Šo zāļu darbība var tikt ietekmēta, ja lietojat tās kopā ar zālēm, kas ietekmē zarnu kustīgumu (piemēram, metoklopramīdu).

Šīs zāles lietojot kopā ar valproātu, jāapsver nepieciešamība samazināt INVEGA devu.

Nav ieteicama risperidona perorāla lietošana kopā ar šīm zālēm, jo šo divu zāļu kombinācija var pastiprināt blakusparādības.

INVEGA ir jālieto piesardzīgi ar zālēm, kas palielina centrālās nervu sistēmas aktivitāti (psihostimulatori, piemēram, metilfenidāts).

INVEGA kopā ar alkoholu

Izvairieties no alkohola, ja lietojat šīs zāles.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Grūtniecības laikā nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien to nav nozīmējis Jūsu ārsts. Jaundzimušajiem bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras lietojušas paliperidonu pēdējā grūtniecības trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos), varētu būt šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, apgrūtināta elpošana, barības uzņemšanas grūtības. Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, iespējams, Jums nepieciešams sazināties ar Jūsu ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Reiboņi un redzes problēmas var parādīties lietojot šīs zāles (skatīt 4. punktu, *Iespējamās blakusparādības*). Tas jāizlemj atsevišķi, kad pilnīga modrība ir nepieciešama, piem., kad jāvada automašīna vai jāapkalpo mehānismi.

INVEGA 3 mg tabletes satur laktozi

Šo zāļu 3 mg tabletes satur laktozi, kas ir viens no cukura veidiem. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

INVEGA satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot INVEGA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi.

Lietošana pieaugušajiem

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 6 mg vienu reizi dienā no rīta. Ārsts Jums var pazemināt vai paaugstināt devu diapazonā no 3 mg līdz 12 mg vienu reizi dienā šizofrēnijas gadījumā vai no 6 mg

līdz 12 mg vienu reizi dienā šizoafektīvu traucējumu gadījumā. Tas atkarīgs no tā, cik labi zāles Jums iedarbosies.

Lietošana pusaudžiem

Ieteicamā sākumdeva šizofrēnijas ārstēšanai 15 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ir 3 mg vienu reizi dienā no rīta.

Pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 51 kg vai vairāk, devu var palielināt 6 mg – 12 mg robežās, lietojot vienu reizi dienā.

Pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 51 kg, devu var palielināt līdz 6 mg vienu reizi dienā.

Ārsts nolems, kāda deva Jums nepieciešama. Lietojamais daudzums atkarīgs no tā, cik labi zāles Jums iedarbosies.

Kā un kad jālieto INVEGA

Šīs zāles jālieto iekšķīgi, tā jānorij vesela, uzdzerot ūdeni vai kādu citu šķidrumu. To nedrīkst košļāt, laužt vai smalcināt.

Šīs zāles jālieto ik rītu brokastu laikā vai tukšā dūšā, bet katru dienu vienādā veidā. Nemainiet šo zāļu lietošanas paradumus, reizēm lietojot tās ēšanas laikā un reizēm tukšā dūšā.

Aktīvā viela, paliperidons, pēc tabletes norīšanas izšķīst, bet tabletes apvalks izdalās no organisma.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Jūsu ārsts var pielāgot šo zāļu devu atbilstoši Jūsu nieru darbībai.

Gados vecāki cilvēki

Jūsu ārsts var samazināt zāļu devu, ja Jūsu nieru darbība ir pavājināta.

Ja esat lietojis INVEGA vairāk nekā noteikts

Jums nekavējoties jāgriežas pie sava ārsta. Jums var rasties miegainība, nogurums, neparastas ķermeņa daļu kustības, problēmas nostāvēt un staigāt, zema asinsspiediena izraisīts reibonis un neritmiska sirds darbība.

Ja esat aizmirsis lietot INVEGA

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja aizmirsāt ieņemt vienu devu, nākamo devu ieņemiet nākamajā dienā pēc aizmirstās devas. Ja aizmirsāt ieņemt divas vai vairākas devas, Jums jāgriežas pie Jūsu ārsta.

Ja pārtraucat lietot INVEGA

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, jo citādi zāles vairāk uz Jums neiedarbosies. Jūs nedrīkstat pārtraukt zāļu lietošanu bez saskaņošanas ar savu ārstu, jo Jūsu slimības simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja:

- Jums ir asins recekļi vēnās, īpaši kāju vēnās (izpaužas ar kājas pietūkumu, sāpēm un apsārtumu), kas pa asinsvadiem var pārvietoties un nonākt plaušās, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu. Ja novērojat jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību;

- Jums ir demence un Jums ir pēkšņas garīgā stāvokļa izmaiņas, pēkšņs vājums vai sejas, roku vai kāju nejutīgums (īpaši vienā ķermeņa pusē) vai neskaidra runa (pat īslaicīgi). Tās var būt insulta pazīmes;
- Jums ir drudzis, muskuļu stīvums, svīšana vai apziņas traucējumi (patoloģija, ko sauc par „laundabīgo neiroleptisko sindromu”). Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana;
- esat vīrietis un Jums ir ilgstoša vai sāpīga erekcija. To sauc par priapismu. Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana;
- Jums ir gribai nepakļautas ritmiskas mēles, mutes un sejas kustības. Var būt jāpārtrauc paliperidona lietošana;
- Jums rodas smagas alergiskas parādības, kas ietver drudzi, mutes, sejas, lūpu vai mēles pietūkumu, elpas trūkumu, niezi, ādas izsitumus un dažreiz asinsspiediena krišanos (sasniedzot “anafilaktisko reakciju”).

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- grūtības iemigt vai turpināt gulēt;
- parkinsonisms: šie traucējumi var ietvert palēninātas kustības vai kustību traucējumus, muskuļu stīvuma vai stinguma sajūtu (kuras dēļ kustības ir saraustītas) un dažkārt pat kustību "sastingšanas" un tad atjaunošanās sajūtu. Citas parkinsonisma pazīmes ir lēna šļūkājoša gaita, trīce miera stāvoklī, pastiprināta siekalu izdalīšanās un/vai siekalošanās, kā arī mīmikas zudums;
- nemiers;
- miegainība vai pazemināts uzmanības līmenis;
- galvassāpes.

Biežas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- elpceļu infekcija (bronhīts), bieži saaukstēšanās simptomi, deguna blakusdobumu infekcija, urīnceļu infekcija, gripas sajūta;
- ķermeņa masas palielināšanās, pastiprināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās, ēstgribas mazināšanās;
- pacilāts garastāvoklis (mānija), aizkaitināmība, depresija, trauksme;
- distonija: šie traucējumi izpaužas ar lēnām vai pastāvīgi patvaļīgām muskuļu kontrakcijām. Distonija var skart jebkuru ķermeņa daļu (un izraisīt patoloģisku pozu), taču bieži tā rodas sejas muskuļos un izpaužas ar patoloģiskām acu, mutes, mēles vai žokļu kustībām.
- reibonis;
- diskinēzija: tie ir traucējumi, kas saistīti ar patvaļīgām muskuļu kustībām, un var izpausties ar atkārtotām, spastiskām vai izlocītām kustībām vai raustīšanos;
- trīce;
- redzes miglošanās;
- vadīšanas pārtraukšana starp sirds augšdaļu un apakšdaļu, patoloģiska impulsu vadīšana sirdī, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, palēnināta sirdsdarbība, paātrināta sirdsdarbība;
- asinsspiediena pazemināšanās, pieceļoties stāvus (tādēļ dažiem INVEGA lietotājiem pēc pēkšņas piecelšanās stāvus vai sēdus var rasties ģībonis, reibonis vai samaņas zudums), paaugstināts asinsspiediens;
- rīkles sāpes, klepus, aizlikts deguns;
- vēdersāpes, diskomforta sajūta vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, gremošanas traucējumi, sausa mute, zobu sāpes;
- paaugstināts aknu transamināžu līmenis asinīs;
- nieze, izsitumi;
- kaulu un muskuļu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes;
- mēnešreižu izžušana;
- drudzis, vājums, nespēks (nogurums).

Retākas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- pneimonija, elpceļu infekcija, urīnpūšļa infekcija, ausu infekcija, tonsilīts;

- samazināts balto asins šūnu skaits, samazināts trombocītu (asins šūnu, kas palīdz apturēt asiņošanu) skaits, anēmija, samazināts eritrocītu skaits;
- INVEGA var paaugstināt hormona prolaktīna līmeni, ko iespējams noteikt asins analīzēs (un tas var izraisīt simptomus, taču var arī tos neizraisīt). Ja rodas ar paaugstinātu prolaktīna līmeni saistīti simptomi, tie var būt: (vīriešiem) krūts dziedzeru pietūkšana, apgrūtināta erekcijas sasniegšana vai saglabāšana vai cita veida dzimumdisfunkcija, (sievietēm) diskomforta sajūta krūts dziedzeros, piena izdalīšanās no krūts dziedzeriem, menstruāciju trūkums vai citi menstruālā cikla traucējumi;
- cukura diabēts un cukura diabēta paasinājums, paaugstināts cukura līmenis asinīs, palielināts vidukļa apkārtmērs, ēstgribas zudums, kura rezultātā rodas barojuma traucējumi un samazināta ķermeņa masa, paaugstināts triglicerīdu (taukvielu) līmenis asinīs;
- miega traucējumi, apjukums, pavājināta dzimumtieksme, nespēja sasniegt orgasmu, nervozitāte, nakts murgi;
- tardīvā diskinēzija (saraustītas vai grūdienvēda sejas, mēles vai citu ķermeņa daļu kustības, kuras nav iespējams kontrolēt). Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja piedzīvojat patvaļīgas, ritmiskas mēles, mutes un sejas kustības. Var būt jāpārtrauc INVEGA lietošana;
- krampji (konvulsijas), ģībšana, nemierīga dziņa kustināt ķermeņa daļas, reibonis, pieceloties stāvus, uzmanības traucējumi, apgrūtināta runa, garšas sajūtas zudums vai patoloģiska garšas sajūta, samazināta ādas jutība pret sāpēm un pieskārienu, ādas tirpšana, durstīšana vai nejutība;
- pārmērīga acu jutība pret gaismu, acs infekcija jeb "sarkana acs", sausa acs;
- griešanās sajūta (vertigo), dzīkstēšana ausīs, auss sāpes;
- neregulāra sirdsdarbība, patoloģisks sirds elektriskās darbības pieraksts (elektrokardiogramma jeb EKG), vibrējoša vai klauvēšanas sajūta krūškurvī (sirdsklauves);
- pazemināts asinsspiediens;
- elpas trūkums, sēkšana, deguna asiņošana;
- pietūkusi mēle, kuņģa vai zarnu infekcija, apgrūtināta rīšana, pārmērīga gāzu uzkrāšanās jeb meteorisms;
- paaugstināts GGT (aknu enzīma, ko dēvē par gamma glutamiltransferāzi) līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- nātrene, matu izkrišana, ekzēma, pinnes;
- paaugstināts KFK (kreatīnifosfokināzes) līmenis asinīs, tas ir ferments, kas dažkārt izdalās, muskuļiem noārdoties, muskuļu spazmas, locītavu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu vājums, spranda sāpes;
- urīna nesaturēšana (nespēja kontrolēt urinēšanu), bieža urinēšana, nespēja urinēt, sāpes urinēšanas laikā;
- erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi;
- menstruāciju trūkums vai citi menstruālā cikla traucējumi (sievietēm), piena izdalīšanās no krūts dziedzeriem, dzimumdisfunkcija, sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs;
- sejas, mutes, acu vai lūpu pietūkums, ķermeņa, roku vai kāju pietūkums;
- drebuļi, paaugstināta ķermeņa temperatūra;
- gaitas pārmaiņas;
- slāpju sajūta;
- sāpes krūškurvī, diskomforta sajūta krūškurvī, slikta pašsajūta;
- krišana.

Retas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- acs infekcija, nagu sēnīšu infekcija, ādas infekcija, putekļēču izraisīts ādas iekaisums;
- bīstami mazs noteikta veida leukocītu skaits, kas nepieciešami infekcijas apkarošanai asinīs;
- samazināts to leukocītu skaits, kas nepieciešams aizsardzībai pret infekciju, palielināts eozinofilu (noteikta veida leukocītu) skaits asinīs;
- smaga alerģiska reakcija, kurai raksturīgs drudzis, pietūkusi mute, seja, lūpas vai mēle, elpas trūkums, nieze, izsitumi un dažkārt asinsspiediena krišanās, alerģiska reakcija;
- cukurs urīnā;
- urīna tilpumu kontrolējošā hormona neatbilstoša sekrēcija;
- nekontrolēta cukura diabēta dzīvību apdraudošas komplikācijas;

- bīstami pārmērīgs ūdens patēriņš, pazemināts cukura līmenis asinīs, pārmērīga ūdens dzeršana, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs;
- staigāšana miegā;
- nekustēšanās un nereaģēšana nomoda stāvoklī (katatonija);
- emociju trūkums;
- ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (apjukums, pazemināts apziņas līmenis vai samaņas zaudēšana, stiprs drudzis un smags muskuļu stīvums);
- samaņas zudums, līdzsvara traucējumi, koordinācijas traucējumi;
- smadzeņu asinsvadu bojājums, nekontrolēta cukura diabēta izraisīta koma, nereaktivitāte pret kairinātājiem, zems apziņas līmenis, galvas raustīšanās;
- glaukoma (paaugstināts spiediens acs ābolā), pastiprināta asarošana, apsārtušas acis, apgrūtināta acu kustīnāšana, acu grozīšanās;
- priekškambaru mirgošana (patoloģisks sirdsdarbības ritms), paātrināta sirdsdarbība, pieceloties stāvus;
- asins recekļi vēnās, īpaši kāju vēnās (izpaužas ar kājas pietūkumu, sāpēm un apsārtumu), kas pa asinsvadiem var pārvietoties un nonākt plaušās, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu. Ja novērojat jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.
- samazināts skābekļa daudzums atsevišķās ķermeņa daļās (samazinātas asins plūsmas dēļ), pietvīkums;
- apgrūtināta elpošana miega laikā (miega apnoja), ātra, sekla elpošana;
- pārtikas ieelpošanas izraisīta pneimonija, sastrēgums elpceļos, balss pārmaiņas;
- zarnu nosprostošanās, fēcū nesaturēšana, ļoti cietas fēces, zarnu peristaltikas apstāšanās, kas izraisa aizsprostošanos;
- dzeltena āda un acis (dzelte);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- nopietna alerģiska reakcija ar pietūkumu, kas var skart rīkli un izraisīt apgrūtinātu elpošanu;
- ādas sabiezēšana, sausa āda, ādas apsārtums, ādas krāsas izmaiņas, zvīņaina niezoša galvas matainā daļa vai āda, blaugznas;
- muskuļu šķiedru noārdīšanās un sāpes muskuļos (rabdomiolīze), patoloģiska poza;
- priapisms (ilgstoša dzimumlocekļa erekcija, kuras gadījumā var būt nepieciešama ķirurģiska operācija);
- krūšu palielināšanās vīriešiem, limfmezglu palielināšanās krūtīs, izdalījumi no krūts dziedzeriem, izdalījumi no maksts;
- aizkavētas menstruācijas, palielinātas krūtis;
- ļoti zema ķermeņa temperatūra, ķermeņa temperatūras pazemināšanās;
- zāļu abstinences simptomi.

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- sastrēgums plaušās;
- paaugstināts insulīna (cukura līmeni asinīs kontrolējoša hormona) līmenis asinīs.

Lietojot citas zāles, kuras sauc par risperidonu un kas ir ļoti līdzīgas paliperidonam, radušās tālāk norādītās blakusparādības, un arī tās var rasties INVEGA lietošanas laikā: ar miegu saistīts ēšanas traucējums, cita veida asinsvadu traucējumi galvas smadzenēs, sprakšķoši trokšņi plaušās un smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, kas var sākties mutē, degunā, acīs, dzimumorgānos vai minēto ķermeņa daļu tuvumā un izplatīties uz citām ķermeņa daļām (Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze). Kataraktas operācijas laikā iespējamās arī acu patoloģijas. Ja lietojat vai esat lietojis INVEGA, kataraktas operācijas laikā var rasties stāvoklis, kas tiek saukts par intraoperatīvu kustīgas varavīksnenes sindromu. Ja Jums nepieciešama kataraktas operācija, noteikti pastāstiet savam ārstam par to, ka lietojat vai esat lietojis šīs zāles.

Papildu blakusparādības pusaudzīem

Pusaudzīem parasti radās pieaugušajiem novērotajām līdzīgas blakusparādības, izņemot tālāk minētās, kas tika novērotas biežāk:

- miegainība vai pavājināta modrība;
- parkinsonisms: šis stāvoklis var ietvert lēnas vai traucētas kustības, stīvuma vai muskuļu cietuma sajūtu (kas padara kustības saraustītas) un reizēm pat sajūtu, ka kustība “sastingst” un tad atsākas. Citas parkinsonisma pazīmes ir lēna, tūlīga gaita, trīce miera stāvoklī, pastiprināta siekalošanās un/vai siekalu notecēšana, un sejas izteiksmes zudums;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- saaukstēšanās simptomi;
- nemiers;
- trīce;
- vēdera sāpes;
- piena izdalīšanās no krūtīm meitenēm;
- krūšu dziedzeru pietūkums zēniem;
- pinnes;
- runas traucējumi;
- vēdera vai zarnu infekcija;
- deguna asiņošana;
- ausu infekcija;
- paaugstināts triglicerīdu (taukvielu) līmenis asinīs;
- rotēšanas sajūta (vertigo).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt INVEGA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera/pudelītes un ārējā iepakojuma pēc EXP/Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pudelītes: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Lai aizsargātu no mitruma, uzglabāt pudelīti cieši noslēgtu. Blisteri: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Lai aizsargātu no mitruma, uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INVEGA satur

- Aktīvā viela ir paliperidons.

Viena INVEGA 3 mg ilgstošās darbības tablete satur 3 mg paliperidona.

Viena INVEGA 6 mg ilgstošās darbības tablete satur 6 mg paliperidona.

Viena INVEGA 9 mg ilgstošās darbības tablete satur 9 mg paliperidona.

Viena INVEGA 12 mg ilgstošās darbības tablete satur 12 mg paliperidona.

- Citas sastāvdaļas ir:

Apvalkotās tabletes kodols:

Polietilēnoksīds 200 K
Nātrijs hlorīds
Povidons (K29-32)
Stearīnskābe
Butilhidroksitoluols (E321)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (tikai 3 mg un 12 mg tabletēm)
Polietilēnoksīds 7000K
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Hidroksietilceluloze
Polietilēnglikols 3350
Celulozes acetāts
Melnais dzelzs oksīds E172 (tikai 9 mg tabletēm)

Krāsainais apvalks:

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols 400 (tikai 6 mg, 9 mg un 12 mg tabletēm)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (tikai 6 mg un 12 mg tabletēm)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 6 mg un 9 mg tabletēm)
Laktozes monohidrāts (tikai 3 mg tabletēm)
Triacetīns (tikai 3 mg tabletēm)
Karnauba vasks

Apdrukātais tinte:

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Hipromeloze

INVEGA ārējais izskats un iepakojums

INVEGA ilgstošās darbības tabletes ir kapsulas formā. 3 mg tabletes ir baltas ar uzrakstu “PAL 3”, 6 mg tabletes ir smilšu krāsas ar uzrakstu “PAL 6”, 9 mg tabletes ir sārtas ar uzrakstu “PAL 9” un 12 mg tabletes ir tumši dzeltenas ar uzrakstu “PAL 12”. Visas tabletes ir pieejamas šādos iepakojumos:

- Pudeliņi: Tabletes ir plastmasas pudeliņos ar bērniem neatveramu plastmasas vāciņu. Katrā pudeliņā ir 30 tabletes vai 350 tabletes. Katrā pudeliņā ir divi maisiņi ar silīcija gēlu, kas uzsūc mitrumu un notur tabletes sausas.
- Blisteri: Tabletes ir blisteros, kas ievietoti kastītēs pa 14, 28, 49, 56 un 98 tabletēm.

Visi iepakojumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.