

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

INVEGA 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 12 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1,5 mg paliperidona.
INVEGA 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 12 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 3 mg tableta vsebuje 13,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Triplastne bele tablete v obliki kapsul, dolžine 11 mm, premera 5 mm, z napisom "PAL 3".
Triplastne rjavkaste tablete v obliki kapsul, dolžine 11 mm, premera 5 mm, z napisom "PAL 6".
Triplastne roza tablete v obliki kapsul, dolžine 11 mm, premera 5 mm, z napisom "PAL 9".
Triplastne rumene tablete v obliki kapsul, dolžine 11 mm, premera 5 mm, z napisom "PAL 12".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo INVEGA je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

Zdravilo INVEGA je indicirano za zdravljenje shizoafektivne motnje pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shizofrenija (odrasli)

Pri zdravljenju shizofrenije pri odraslih je priporočeni odmerek zdravila INVEGA 6 mg enkrat na dan zjutraj. Titracija začetnega odmerka ni potrebna. Nekaterim bolnikom lahko pomagajo tudi manjši ali večji odmerki, v razponu priporočenih odmerkov od 3 mg do 12 mg enkrat na dan. Če je potrebno prilagajanje odmerka, ga lahko opravite šele po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja. Kadar je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih daljših od 5 dni.

Shizoafektivna motnja (odrasli)

Pri zdravljenju shizoafektivne motnje pri odraslih je priporočeni odmerek zdravila INVEGA 6 mg enkrat na dan zjutraj. Titracija začetnega odmerka ni potrebna. Nekaterim bolnikom lahko pomagajo tudi večji odmerki, v razponu priporočenih odmerkov od 6 mg do 12 mg enkrat na dan. Če je potrebno prilagajanje odmerka, ga lahko opravite šele po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja. Kadar je

indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih, daljših od 4 dni.

Prehod na drugo antipsihotično zdravilo

Ni sistematično zbranih podatkov, ki bi posebej obravnavali prehod bolnika z zdravila INVEGA na druga antipsihotična zdravila. Zaradi različnih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih profilov antipsihotičnih zdravil je zdravniški nadzor pri prehodu bolnika na drug antipsihotik medicinsko upravičen.

Starejši

Priporočila za odmerjanje zdravila pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (≥ 80 ml/min) so sicer enaka kot za odrasle z normalnim delovanjem ledvic, ker pa imajo lahko starejši bolniki zmanjšano delovanje ledvic, bo pri njih morda treba prilagoditi odmerek glede na delovanje bolnikovih ledvic (glejte poglavje Bolniki z ledvično okvaro). Zdravilo INVEGA uporabljajte previdno pri starejših bolnikih z demenco in z dejavniki tveganja za možgansko kap (glejte poglavje 4.4). Varnosti in učinkovitosti zdravila INVEGA pri bolnikih s shizoafektivno motnjo, starih > 65 let, niso ugotavljali.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerka. Ker zdravila INVEGA niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, priporočamo pri njih previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) je priporočeni začetni odmerek zdravila INVEGA 3 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča na 6 mg enkrat na dan glede na klinični odziv in prenosljivost zdravila.

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 10 do < 50 ml/min) je priporočeni začetni odmerek zdravila INVEGA 3mg vsak drug dan. Odmerek se lahko poveča na 3 mg enkrat na dan po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja. Ker zdravila INVEGA niso proučevali pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 10 ml/min, pri njih ne priporočamo njegove uporabe.

Pediatrična populacija

Shizofrenija: Pri zdravljenju shizofrenije pri mladostnikih, starih 15 let in več, je priporočeni začetni odmerek zdravila INVEGA 3 mg enkrat na dan zjutraj.

Mladostniki s telesno maso < 51 kg: največji priporočeni dnevni odmerek zdravila INVEGA je 6 mg.

Mladostniki s telesno maso ≥ 51 kg: največji priporočeni dnevni odmerek zdravila INVEGA je 12 mg.

Če je potrebno prilagajanje odmerka, ga lahko opravite šele po ponovni klinični oceni, glede na potrebe posameznega bolnika. Kadar je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih po 5 dni ali več. Varnost in učinkovitost zdravila INVEGA pri zdravljenju shizofrenije pri mladostnikih, starih med 12 in 14 let nista bili dokazani. Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil za odmerjanje ne moremo podati. Smotne uporabe zdravila INVEGA pri otrocih, mlajših od 12 let, ni.

Shizoafektivna motnja: Varnost in učinkovitost zdravila INVEGA pri zdravljenju shizoafektivne motnje pri bolnikih, starih od 12 do 17 let nista bili preučevani ali dokazani. Smotne uporabe zdravila INVEGA pri otrocih, mlajših od 12 let, ni.

Druge posebne skupine bolnikov

Prilagajanje odmerka zdravila INVEGA glede na spol, raso ali kajenje ni potrebno.

Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo INVEGA je namenjeno peroralni uporabi. Tableto naj bolnik pogoltne celo s tekočino in je ne sme žvečiti, razdeliti ali zdrobiti. Zdravilna učinkovina se nahaja v ovojnici, ki se ne absorbira in

omogoča sproščanje učinkovine z nadzorovano hitrostjo. Ovojnica tablete in netopne sestavine iz jedra tablete se izločijo iz telesa. Bolnika naj torej ne skrbi, če v blatu občasno opazi nekaj podobnega tableti.

Uporaba zdravila INVEGA mora biti standardizirana glede na uživanje hrane (glejte poglavje 5.2). Bolniku naročite, naj zdravilo INVEGA jemlje bodisi vedno na tešče ali pa vedno z zajtrkom in naj ne spreminja načina jemanja, to je naj zdravila ne jemlje enkrat na tešče in enkrat z zajtrkom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, risperidon ali kater okoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike s shizoafektivno motnjo, ki prejemajo paliperidon, je treba skrbno spremljati, ker pri njih lahko pride do prehoda iz maničnih v depresivne simptome.

Interval QT

Pri predpisovanju zdravila INVEGA bolnikom z znano srčnožilno boleznijo ali s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri njegovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki tudi podaljšajo interval QT, je potrebna je previdnost.

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so, da se pri uporabi paliperidona lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišana serumska koncentracija kreatin fosfokinaze. Dodatna klinična znaka sta lahko še mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na NMS, je treba ukiniti vse antipsihotike, vključno z zdravilom INVEGA.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so lahko povezana z nastankom tardivne diskinezije, za katero so značilni ritmični nehoteni gibi, predvsem jezika in/ali obraza. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe vseh antipsihotikov, vključno z zdravilom INVEGA.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse (metilfenidat) in paliperidon je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Priporočljiva je postopna ukinitvev zdravljenja s stimulansi (glejte poglavje 4.5).

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi antipsihotikov, vključno z zdravilom INVEGA, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi, so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, poročali zelo redko (< 1/10.000 bolnikov). Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno majhno število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je treba skrbno spremljati prve mesece zdravljenja. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba zdravljenje z zdravilom INVEGA ukiniti. Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav zvišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 1, 0 x 10⁹/l) je potrebno zdravljenje z zdravilom INVEGA ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

V kliničnih preskušanjih z zdravilom INVEGA so redko poročali o primerih neželenih učinkov v zvezi z glukozo, npr. o zvišanju koncentracije glukoze v krvi. Pri diabetikih in pri bolnikih z dejavnimi tveganja za razvoj sladkorne bolezni je priporočljivo uvesti ustrezen klinični nadzor. Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju sladkorne bolezni. V nekaterih primerih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase kot o možnem

dejavniku tveganja. O povezavi s ketoacidozo so poročali zelo redko in redko o povezavi z diabetično komo. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z znanimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, zdravljene s katerim koli antipsihotikom, vključno z zdravilom INVEGA, moramo opazovati za simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo glede poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi zdravila INVEGA so poročali o pomembnem povečanju telesne mase. Telesno maso je treba redno spremljati.

Hiperprolaktinemija

Študije tkivnih kultur so pokazale, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v tumorjih dojke pri ljudeh. Čeprav v kliničnih in epidemioloških študijah še niso ugotovili jasne povezave z uporabo antipsihotikov, pri bolnikih z ustrezno anamnezo priporočamo previdnost. Pri bolnikih z morebitnimi, od prolaktina odvisnimi tumorji je treba paliperidon uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa. Po zbranih podatkih iz treh s placebom kontroliranih 6-tedenskih preskušanj s stalnimi odmerki zdravila INVEGA (3, 6, 9 in 12 mg) je ortostatsko hipotenzijo prijavilo 2,5% preiskovancev, zdravljenih z zdravilom INVEGA, v primerjavi z 0,8% preiskovancev, zdravljenih s placebom. Zdravilo INVEGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt ali ishemija, motnje prevajanja), z možganskožilnimi boleznimi ali s stanji, ki povečajo nagnjenost bolnika k hipotenziji (npr. dehidracija in hipovolemija).

Epileptični napadi

Zdravilo INVEGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v pretekli anamnezi ali z drugimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad.

Možnost obstrukcije prebavil

Ker se tablete zdravila INVEGA ne morejo deformirati in bistveno ne spremenijo svoje oblike v prebavilih, zdravila INVEGA načeloma ne bi smeli uporabljati pri bolnikih z obstoječo hudo zožitvijo prebavne cevi (patološko ali iatrogeno) ali pri bolnikih z disfagijo ali z večjimi težavami pri požiranju tablet. Pri bolnikih z znano strikturo v prebavilih so namreč v redkih primerih poročali o obstruktivnih simptomih v povezavi z zaužitjem zdravil v formulacijah z nadzorovanim sproščanjem, ki se ne morejo deformirati. Zaradi odmerne oblike z nadzorovanim sproščanjem smete zdravilo INVEGA uporabljati le pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo celo tableto.

Stanja s skrajšanim časom prehoda skozi prebavila

Stanja s skrajšanim časom prehoda skozi prebavila, npr. bolezni, združene s hudo kronično drisko, lahko povzročijo zmanjšano absorpcijo paliperidona.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je plazemska koncentracija paliperidona povečana, zato je lahko pri nekaterih od njih potrebna prilagoditev odmerjanja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Za bolnike z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min ni podatkov. Paliperidon se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min.

Okvara jeter

Za bolnike s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni podatkov. Kadar pri njih uporabljate paliperidon, je priporočljiva previdnost.

Starejši bolniki z demenco

Zdravila INVEGA niso proučevali pri starejših bolnikih z demenco. Izkušnje z risperidonom veljajo tudi za paliperidon.

Celokupna smrtnost

V metaanalizi 17 kontroliranih kliničnih preskušanj so pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z drugimi atipičnimi antipsihotiki, na primer z risperidonom, aripiprazolom, olanzapinom in kvetiapiinom ugotovili povečano tveganje smrtnosti v primerjavi s placebom. Smrtnost pri bolnikih, zdravljenih z risperidonom, je bila 4%, v primerjavi s 3,1% pri placebu.

Možganskožilni neželeni učinki

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih so pri skupini bolnikov z demenco ugotovili približno za 3-krat povečano tveganje za možganskožilne neželene učinke pri nekaterih atipičnih antipsihotikih, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom. Mehanizem nastanka tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja tudi ne moremo izključiti pri drugih antipsihotikih in pri drugih skupinah bolnikov. Zdravilo INVEGA uporabljajte previdno pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyevimi telesci

Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja zdravila INVEGA bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyevimi telesci (DLB), ker imata obe skupini lahko povečano tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in tudi povečano občutljivost na antipsihotike. Poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko med znake povečane občutljivosti sodijo zmedenost, otopenost in nestabilna drža s pogostimi padci.

Priapizem

Poročali so, da antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa (vključno z risperidonom) povzročajo priapizem. O pojavu priapizma so poročali tudi v postmarketinški uporabi paliperidona. Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če priapizem ne izzveni v 2-3 urah.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo motnje v sposobnosti telesa, da zmanjša temperaturo jedra. Pri predpisovanju zdravila INVEGA bolnikom, ki se bodo lahko znašli v okoliščinah, ko se zviša temperatura jedra, npr. naporna telesna vadba, izpostavljenost skrajni toploti, sočasno prejemanje zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidracija, svetujemo ustrezno previdnost.

Venski trombembolizem

Pri bolnikih, ki so jemali antipsihotike, so poročali o pojavu venskega trombembolizma (VTE- venous thromboembolism). Bolniki, ki jemljejo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE. Zato je pred in med zdravljenjem z zdravilom INVEGA treba preveriti vse dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah s paliperidonom so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja določenih zdravil ali stanj, kot so obstrukcija črevesja, Reyeov sindrom in možganski tumorji.

Pediatrična populacija

Pri tej populaciji je treba skrbno spremljati sedativni učinek zdravila INVEGA. Sprememba v času jemanja zdravila INVEGA lahko izboljša učinek sedacije na bolnika.

Zaradi možnega vpliva podaljšane hiperprolaktinemije na rast in spolno dozorevanje pri mladostnikih, je potrebno redno klinično preverjanje endokrinološkega statusa, vključno z meritvami višine, telesne mase, spolnega zorenja, spremljanje menstrualne funkcije in možnih drugih učinkov, povezanih s prolaktinom.

Med zdravljenjem z zdravilom INVEGA je potrebno redno preverjanje ekstrapiramidnih simptomov in ostalih gibalnih motenj.

Za posebna navodila za odmerjenje pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4. 2.

Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, kakršno je tudi zdravilo INVEGA (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mrežnice opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS).

IFIS lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. Očesni kirurg mora biti pred operacijo seznanjen, če bolnik jemlje oziroma je jemal zdravila z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a. Možnih koristi ukinitve zdravljenja z zaviralci receptorjev alfa-1 pred operacijo sive mrežnice niso ugotovili in jih je treba pretehtati glede na tveganja ob ukinitvi antipsihotičnega zdravljenja.

Pomožne snovi

Vsebnost laktoze(*nanaša se samo na 3 mg tablete*)

Bolniki z redkimi dednimi motnjami galaktozne intolerance, pomanjkanja laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze ne smejo prejemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem predpisovanju zdravila INVEGA z zdravili, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) in antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), nekaterimi antihistaminiki, nekaterimi antipsihotiki in nekaterimi zdravili proti malariji (npr. meflokin) svetujemo previdnost.

Možnost, da bo zdravilo INVEGA vplivalo na druga zdravila

Ni pričakovati, da bi paliperidon povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P-450. Študije *in vitro* kažejo, da paliperidon ne inducira aktivnosti encima CYP1A2.

Ob upoštevanju primarnih učinkov paliperidona na CŽS (glejte poglavje 4.8) je treba zdravilo INVEGA uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje npr.: anksiolitiki, večina antipsihotikov, hipnotiki, opioidi itd. ali alkoholom.

Paliperidon ima lahko antagonistično delovanje na levodopo in druge agoniste dopamina. Če menite, da je kombiniranje teh zdravil kljub temu potrebno, še posebej v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, pa lahko bolniku predpišete najmanjši še učinkovit odmerek vsakega od teh zdravil.

Ker to zdravilo lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), pri sočasni uporabi zdravila INVEGA in drugih zdravil z enakim delovanjem npr.: drugi antipsihotiki, triciklični antidepresivi lahko opazimo aditivni učinek.

Če se paliperidon uporablja sočasno z zdravili, ki znižajo prag za krče oz. epileptične napade (npr. fenotiazini ali butirofenoni, klozapin, triciklični antidepresivi ali SSRI, tramadol meflokin itd.) je potrebna previdnost.

Študij interakcij med zdravilom INVEGA in litijem niso izvedli, vendar farmakokinetične interakcije niso verjetne.

Sočasna uporaba 12 mg zdravila INVEGA enkrat na dan in tablet natrijevega valproata/valprojske kisline (divalproeks) s podaljšanim sproščanjem (od 500 mg do 2000 mg enkrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko valproata v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri sočasni uporabi zdravila INVEGA in tablet divalproeksa s podaljšanim sproščanjem se poveča izpostavljenost paliperidonu (glejte spodaj).

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na zdravilo INVEGA

In vitro študije kažejo, da izoencima CYP2D6 in CYP3A4 lahko minimalno sodelujeta v presnovi paliperidona, vendar ni nikakršnih znakov *in vitro* ali *in vivo*, da bi imela ta dva izoencima pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Pri sočasni uporabi zdravila INVEGA s paroksetinom, ki je močan zaviralec CYP2D6, ni bilo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko paliperidona. *In vitro* študije so pokazale, da je paliperidon substrat P-glikoproteina (P-gp).

Sočasno jemanje zdravila INVEGA, enkrat na dan in 200 mg karbamazepina, dvakrat na dan, povzroči približno 37 % znižanje povprečnega ravnotežnega stanja C_{max} in AUC paliperidona. To znižanje je, v veliki meri, povzročeno s 35 % zvišanjem ledvičnega očistka paliperidona, verjetno zaradi indukcije ledvičnega P-gp s karbamazepinom. Majhno znižanje količine učinkovine, ki se izloči nespremenjena z urinom kaže na to, da ima sočasno jemanje s karbamazepinom majhen učinek na metabolizem preko CYP ali biološko uporabnost paliperidona. Pri višjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje znižanje plazemskih koncentracij paliperidona. Pri uvajanju karbamazepina je potrebno ponovno oceniti odmerek zdravila INVEGA in ga po potrebi povišati. Pri ukinjanju karbamazepina je prav tako potrebno ponovno oceniti odmerek zdravila INVEGA in ga po potrebi znižati. Polna indukcija se doseže v 2-3 tednih in po ukinitvi indukcijski učinek izzveni v podobnem časovnem obdobju. Ostala zdravila ali zelišča, ki so induktorji, npr. rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*) imajo lahko podoben učinek na paliperidon.

Zdravila, ki vplivajo na čas prehoda skozi prebavila, lahko vplivajo na absorpcijo paliperidona npr.: metoklopramid.

Sočasna uporaba enkratnega 12 mg odmerka zdravila INVEGA in tablet divalproeksa s podaljšanim sproščanjem (dve 500 mg tableti enkrat na dan) je za približno 50% povečala vrednosti C_{max} in AUC paliperidona. Kadar se zdravilo INVEGA uporablja sočasno z valproatom, je treba po klinični oceni pretehtati možnost zmanjšanja odmerka zdravila INVEGA.

Sočasna uporaba zdravila INVEGA in risperidona

Sočasne uporabe zdravila INVEGA s peroralnim risperidonom ni priporočljiva, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona, zato lahko pri sočasni uporabi obeh pride do aditivne izpostavljenosti paliperidonu.

Sočasna uporaba zdravila INVEGA in psihostimulansov

Kombinirana uporaba psihostimulansov (metilfenidata) in paliperidona lahko, ob spremembi enega ali obeh zdravil, povzroči ekstrapiramidne simptome (glejte poglavje 4.4).

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi paliperidona med nosečnostjo.

V študijah na živalih paliperidon ni bil teratogen, vendar so opazili druge vrste reprodukcijske toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s paliperidonom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati. Zdravila INVEGA ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno. Če je potrebna ukinitvev zdravila med nosečnostjo, le-ta ne sme biti nagla.

Dojenje

Paliperidon se izloča v materino mleko v tolikšni meri, da bi verjetno vplival na dojenčka, če bi doječa mati jemala terapevtske odmerke zdravila. Med dojenjem matere ne smejo jemati zdravila INVEGA.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paliperidon ima lahko majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zaradi možnosti pojava učinkov na živčevje ali oko (glejte poglavje 4.8), zato bolnikom svetujte, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti na zdravilo INVEGA.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki (NU), o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri odraslih, so bili glavobol, nespečnost, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, tremor, distonija, okužba zgornjih dihal, anksioznost, omotica, zvečana telesna masa, navzea, agitacija, zaprtje, bruhanje, utrujenost, depresija, dispepsija, driska, suha usta, zobobol, mišično-skeletna bolečina, hipertenzija, astenija, bolečina v hrbtu, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu in kašelj.

Neželeni učinki, ki so bili odvisni od odmerka, so bili glavobol, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, distonija, omotica, tremor, okužba zgornjih dihal, dispepsija in mišično-skeletna bolečina.

V študijah shizoafektivne motnje so se v skupini, ki je prejela zdravilo INVEGA, neželeni učinki pojavili pri večjem deležu preiskovancev, ki so prejeli sočasno zdravljenje z antidepresivi ali stabilizatorji razpoloženja, kot pri preiskovancih, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom INVEGA.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji tabeli so navedeni vsi neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja s paliperidonom po pogostnostih, ocenjenih v kliničnih preskušanjih zdravila INVEGA pri odraslih. Pri navajanju pogostnosti neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), *zelo redki* ($< 1/10\,000$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Razdelitev po organskih sistemih	Neželeni učinki zdravila				
	Pogostnost				
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		bronhitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, okužba sečil, gripa	pljučnica, okužba dihal, cistitis, okužba ušesa, tonzilitis	okužba očesa, onihomikoza, celulitis, akarodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, trombocitopenija, anemija, zmanjšan hematokrit	agranulocitoza ^c , nevtropenija, povečanje števila eozinofilcev	
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija, preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hiperprolaktinemija ^a	motnje v izločanju antidiuretičnega hormona ^c , prisotnost glukoze v urinu	

Presnovne in prehranske motnje		zvečana telesna masa, povečan tek, zmanjšana telesna masa, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^d , hiperglikemija, povečan obseg pasu, anoreksija, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi	zastupitev z vodo, diabetična ketoacidoza ^c , hipoglikemija, polidipsija, zvišana koncentracija holesterola v krvi	hiperinsulinemija
Psihiatrične motnje	nespečnost ^e	manija, agitacija, depresija, anksioznost	motnje spanja, zmedenost, zmanjšan libido, anorgazmija, živčnost, nočne more	katatonija, somnambulizem, otopelost ^c	
Bolezni živčevja	parkinsonizem ^b , akatizija ^b , sedacija/somnolenca, glavobol	distonija ^b , omotica, diskinezija ^b , tremor ^b	tardivna diskinezija, konvulzije ^e , sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrija, disgevizija, hipestezija, parestezija	nevroleptični maligni sindrom, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje ^e , izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti ^e , diabetična koma ^c , motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, tresenje glave ^c	
Očesne bolezni		zamegljen vid	fotofobija, konjunktivitis, suhe oči	glavkom, motnja premikanja oči ^c , obračanje oči ^c , povečano solzenje, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavičica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, bradikardija, tahikardija	sinusna aritmija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, ortostatski posturalni tahikardni sindrom ^c	
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija, hipertenzija	hipotenzija	pljučna embolija, venska tromboza, ishemija, rdečica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		faringolaringealna bolečina, kašelj, kongestija nosne sluznice	dispneja, sopihanje, epistaksa	sindrom apneje v spanju, hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, kongestija dihal, disfonija	pljučna kongestija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtje, driska, dispepsija, suha usta, zobobol	otečen jezik, gastroenteritis, disfagija, flatulenca	pakreatitis ^c , zapora tankega črevesa, ileus, inkontinenca blata, fekalom ^c , heilitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana koncentracija transaminaz	zvišana koncentracija gama-glutamil transferaze, zvišane koncentracije jetrnih encimov	zlatenica	

Bolezni kože in podkožja		pruritus, izpuščaj	urtikarija, alopecija, ekcem, akne	angioedem, medikamentozni izpuščaj ^c , hiperkaratoza, suha koža, razbarvanje kože, seboreični dermatitis, prhljaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečina v hrbtu, artralgiya	zvišanje koncentracije kreatinin fosfokinaze v krvi, mišični krč, togost sklepov, otekanje sklepov, šibkost mišic, bolečina v vratu	rabdomioliza ^c , nenormalna telesna drža ^c	
Bolezni sečil			inkontinenca urina, polakiurija, retenca urina, disurija		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6) ^c	
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja	erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, motnje menstruacije ^c , galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah	priapizem ^c , zapoznela menstruacija ^c , ginekomastija, povečanje dojk ^c , izcedek iz dojk, izcedek iz nožnice	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, astenija, utrujenost	edem obraza ^c , mrzlica, zvišana telesna temperatura, nenormalna drža, žeja, bolečina v prsih, nelagodje v prsih, splošno slabo počutje	hipotermija ^c , znižana telesna temperatura ^c , induracija ^c , sindrom odtegnitve zdravila ^c , otrdelost ^c	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci		

^a glejte odstavek spodaj 'hiperprolaktinemija'

^b glejte odstavek spodaj 'ekstrapiramidni simptomi'

^c Neželeni učinki, ki se niso pojavili v kliničnih preskušanjih zdravila INVEGA, pojavili pa so se v obdobju trženja s paliperidonom.

^d V s placebom nadzorovanih ključnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom INVEGA, poročali o sladkorni bolezni pri 0,05% bolnikov v primerjavi z 0% bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V kliničnih preskušanjih je bila skupna incidenca pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravilom INVEGA 0,14%.

^e **Nespečnost vključuje:** težave ob uspavanju, prebujanje ponoči. **Konvulzije vključujejo:** konvulzije tipa grand mal. **Edem vključuje:** generaliziran edem, periferni edem, testasti edem. **Motnje menstruacije vključujejo:** neredne menstruacije, oligomenorejo.

Neželeni učinki poročani z različnimi oblikami risperidona

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) odvisna eden od drugega. Dodatno k zgoraj navedenim neželenim učinkom, so naslednje neželene učinke poročali pri uporabi risperidona, zato se lahko pojavijo tudi pri uporabi zdravila INVEGA.

Psihiatrične motnje: s spanjem povezane motnje hranjenja

Bolezni živčevja: možganskožilne motnje

Očesne bolezni: sindrom ohlapne šarenice (medoperativni)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: piskanje v pljučih

Bolezni kože in podkožja: Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

Opis izbranih neželenih učinkov

Ekstrapiramidni simptomi (EPS).

V kliničnih preskušanjih shizofrenije niso opazili razlike med placebom in 3 mg in 6 mg odmerki zdravila INVEGA. Odvisnost EPS od odmerka so opazili pri dveh večjih odmerkih zdravila INVEGA (9 mg in 12 mg). V študijah shizoafektivne motnje je bila incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri vseh skupinah, ki so prejemale odmerke zdravila, večja kot pri placebo, brez jasne povezave z odmerkom.

Pri EPS so opravili tudi analizo zbranih podatkov za naslednje izraze: parkinsonizem (vključuje hipersekrecijo sline, otrdelost mišic, parkinsonizem, slinjenje, rigidnost tipa zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo, obraz kot maska, napetost mišic, akinezijo, rigidnost vratu, rigidnost mišic, parkinsonsko držo, nenormalni glaberalni refleksi), parkinsonski tremor v mirovanju; akatizija (vključuje akatizijo, nemir, hiperkinezijo in sindrom nemirnih nog); diskinezija (diskinezija, trzanje mišic, horeoatetozna, atetozna in mioklonus); distonija (vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nenadzorovano krčenje mišic, krčenje mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, obrazne krče, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealne krče, plevrototonus, krče jezika in trizmus) in tremor. Treba je opozoriti, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Pridobivanje telesne mase.

V kliničnih preskušanjih shizofrenije so primerjali odstotke preiskovancev, ki so izpolnjevali kriterij telesne mase, to je za $\geq 7\%$ povečanje telesne mase. Primerjava je pokazala podobno incidenco povečanja telesne mase pri zdravilu INVEGA 3 mg in 6 mg kot pri placebo in večjo incidenco povečanja telesne mase pri zdravilu INVEGA 9 mg in 12 mg v primerjavi s placebo.

V kliničnih preskušanjih shizoafektivne motnje je bilo povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ večje pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo INVEGA (5%), kot pri preiskovancih, ki so prejeli placebo (1%). V študiji, v kateri so raziskovali dve skupini, ki sta prejeli različna odmerka (glejte poglavje 5.1), je bilo povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ v skupini z manjšim odmerkom (od 3 do 6 mg) 3-odstotno, v skupini z večjim odmerkom (od 9 do 12 mg) 7-odstotno, v skupini, v kateri so preiskovanci prejeli placebo pa 1-odstotno.

Hiperprolaktinemija

V kliničnih preskušanjih shizofrenije so opazili povečanje koncentracije serumskega prolaktina pri jemanju zdravila INVEGA pri 67% preiskovancev. O neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (npr. o amenoreji, galaktoreji, menstrualnih motnjah, ginekomastiji) pa so poročali pri skupaj 2% preiskovancev. Največje srednje povečanje serumske koncentracije prolaktina so na splošno opazili na 15. dan zdravljenja, vendar so vrednosti ostale nad začetnimi tudi ob koncu študije.

Učinki pri skupini zdravil

Pri uporabi antipsihotikov, lahko pride do podaljšanja QT intervala, ventrikularnih aritmij (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), nenadne nepričakovane smrti, srčnega zastoja in Torsade de pointes. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venskega tromboembolizma, vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo (pogostnost ni znana).

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Zato lahko koristne podatke najdete v varnostnem profilu risperidona.

Starostniki

V študiji, opravljeni pri starejših preiskovancih s shizofrenijo, je bil profil varnosti zdravila podoben kot pri drugih preiskovancih. Zdravila INVEGA niso proučevali pri starejših bolnikih z demenco. V kliničnih preskušanjih z nekaterimi drugimi atipičnimi antipsihotiki so poročali o povečanem tveganju za smrt in cerebrovaskularne dogodke (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Povzetek varnostnega profila zdravila

V eni kratkotrajni študiji in dveh dolgotrajnih študijah s tabletami paliperidona s podaljšanim sproščanjem pri mladostnikih s shizofrenijo, starih 12 let in več, je bil celokupni varnostni profil podoben varnostnemu profilu pri odraslih. V združeni populaciji mladostnikov s shizofrenijo (starih 12 let in več, N = 545), izpostavljenih zdravilu INVEGA, sta bila pogostnost in tip neželenih učinkov podobna tistima pri odraslih. O naslednjih neželenih učinkih pa so pri mladostnikih, ki so prejeli zdravilo INVEGA poročali pogostejše kot pri odraslih, ki so prejeli zdravilo INVEGA (in pogostejše kot pri placebo): pri mladostnikih so o sedaciji/somnolenci, parkinsonizmu, povečanju telesne mase, okužbi zgornjih dihal, akatiziji in tremorju poročali zelo pogosto ($\geq 1/10$); o bolečini v trebuhu, galaktoreji, ginekomastiji, aknah, dizartriji, gastroenteritisu, epistaksi, okužbi ušesa, povečani koncentraciji trigliceridov v krvi in vrtočlavi pa pogosto ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji z določenim odmerkom pri mladostnikih, je bila incidenca EPS pri vseh skupinah, ki so prejele zdravilo INVEGA večja kot pri placebo, s povečano pogostnostjo pri večjih odmerkih. V vseh študijah pri mladostnikih so bili EPS pogostejši pri mladostnikih kot pri odraslih za vsak odmerek zdravila INVEGA.

Pridobivanje telesne mase

V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji z določenim odmerkom pri mladostnikih, je imel večji odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom INVEGA (6-19%, odvisno od odmerka) za $\geq 7\%$ povečano telesno maso v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (2%). Jasne povezave z odmerkom ni bilo. V dolgotrajni, 2-letni študiji, so pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni zdravilu INVEGA med dvojno slepo in odprto fazo študije, poročali o zmernem povečanju telesne mase (4,9 kg).

Pridobivanje telesne mase je treba pri mladostnikih primerjati s telesno maso, pričakovano pri normalni rasti.

Prolaktin

V do 2-letni, odprti študiji zdravljenja z zdravilom INVEGA pri bolnikih s shizofrenijo so se pojavile povečane koncentracije prolaktina v plazmi pri 48% žensk in 60% moških. O neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (npr. o amenoreji, galaktoreji, menstrualnih motnjah, ginekomastiji) pa so poročali pri skupaj 9,3% preiskovancev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Na splošno lahko pričakujete znake in simptome, ki nastanejo kot posledica stopnjevanja znanih farmakoloških učinkov paliperidona, to je zaspanost in sedacijo, tahikardijo in hipotenzijo, podaljšanje intervala QT in ekstrapiramidne simptome. Pri prevelikem odmerjanju so poročali o torsade de pointes in fibrilaciji ventriklov. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati tudi možnost, da je bolnik hkrati zaužil več zdravil.

Pri oceni potrebe po zdravljenju in bolnikovega okrevanja upoštevajte, da se zdravilo sprošča dlje časa. Specifičnega antidota za paliperidon ni. Uvesti je treba splošne podpirne ukrepe. Zagotovite in ohranjajte proste dihalne poti ter zagotovite zadostno oksigenacijo in ventilacijo. Takoj začnite s spremljanjem srčnožilnega sistema, med drugim z neprekinjenim spremljanjem EKG, da ugotovite morebitne aritmije. Hipotenzijo in kolaps krvnega obtoka zdravite z ustreznimi ukrepi, na primer z intravenskim dajanjem tekočin in/ali simpatikomimetikov. Po potrebi razmislite o dajanju aktivnega oglja skupaj z odvajalom. V primeru močnih ekstrapiramidnih simptomov dajte bolniku antiholinergik. Strog nadzor in spremljanje bolnika naj trajata vse do okrevanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki, drugi antipsihotiki

Oznaka ATC: N05AX13

Zdravilo INVEGA vsebuje racemsko mešanico (+) in (-) paliperidona.

Mehanizem delovanja

Paliperidon je selektiven zaviralec učinkov monoaminov in njegove farmakološke lastnosti se razlikujejo od lastnosti tradicionalnih nevroleptikov. Paliperidon se močno veže na serotoninske receptorje 5-HT₂ in dopaminske receptorje D₂. Paliperidon zavira tudi adrenergične receptorje alfa-1 in v manjši meri, tudi histaminske receptorje H₁ in adrenergične receptorje alfa-2. Farmakološko delovanje (+) in (-) enantiomera paliperidona je kvalitativno in kvantitativno podobno.

Paliperidon se ne veže na holinergične receptorje. Čeprav je močan antagonist D₂ in menijo, da tako ublaži pozitivne simptome shizofrenije, povzroča manj katepsije in oslabi motorične funkcije v manjši meri kot tradicionalni nevroleptiki. Dominantni antagonizem serotonina v osrednjem živčevju lahko zmanjša nagnjenost paliperidona k povzročanju ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost zdravila INVEGA pri zdravljenju shizofrenije so ugotavljali v treh multicentričnih s placebom nadzorovanih dvojno slepih 6-tedenskih preskušanjih pri preiskovancih, ki so izpolnjevali kriterije DSM-IV za shizofrenijo. Odmerki zdravila INVEGA, ki so se razlikovali med temi tremi študijami, so bili v razponu od 3 do 15 mg enkrat na dan. Primarni cilj za dokaz učinkovitosti je bil določen kot zmanjšanje skupne ocene po lestvici pozitivnih in negativnih simptomov (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS), kot je prikazano v spodnji preglednici. PANSS je validiran vprašalnik, sestavljen iz petih delov za ocenjevanje pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/razburjenja in tesnobe/depresije. Vsi preizkušeni odmerki zdravila INVEGA so se ločili od placeba na 4. dan ($p < 0,05$). Vnaprej opredeljena sekundarna končna rezultata sta bila: ocena po lestvici osebne in socialne delovanja (Personal and Social Performance-PSP) in ocena po lestvici globalnega kliničnega vtisa glede resnosti (Clinical Global Impression for Severity-CGI-S). Zdravilo INVEGA je bilo v vseh treh študijah boljše od placeba po lestvicah PSP in CGI-S. Dodatni cilj študije je bila ocena odziva na zdravljenje (opredeljen kot zmanjšanje skupnega rezultata PANSS za $\geq 30\%$).

Študije shizofrenije: lestvica pozitivnih in negativnih simptomov pri shizofreniji (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia-PANSS) Skupna ocena – sprememba od začetne vrednosti do končnega rezultata LOCF za študije R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 in R076477-SCH-305: analizirana skupina, ki so jo nameravali zdraviti.

	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303	(N = 126)		(N = 123)	(N = 122)	(N = 129)
Srednja začetna vrednost (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Srednja sprememba (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)			< 0,001	< 0,001	< 0,001
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N = 105)		(N = 111)		(N = 111)
Srednja začetna vrednost (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Srednja sprememba (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)			0,006		< 0,001
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N = 120)	(N = 123)		(N = 123)	
Srednja začetna vrednost (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Srednja sprememba (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		< 0,001		< 0,001	
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Opomba: Negativna sprememba ocene kaže na izboljšanje bolnikovega stanja. Pri vseh treh študijah so uporabili tudi aktivno kontrolo (olanzapin v odmerku 10 mg). LOCF (last observation carried forward) = zadnje opazovanje, preneseno naprej. Uporabljali so PANSS lestvico (verzije 1-7). V študiji R076477-SCH-305 so uporabili tudi 15 mg odmerke, vendar ti rezultati niso vključeni zgoraj, ker ta odmerek presega največji priporočeni dnevni odmerek 12 mg.

Študije shizofrenije: Delež preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje ob koncu LOCF
Študije R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 in R076477-SCH-305: Analiza populacije, vključene v študije (ITT-Intent-to-Treat)

	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
R076477-SCH-303					
N	126		123	122	129
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--		< 0,001	0,001	< 0,001
R076477-SCH-304					
N	105		110		111
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--		0,025		0,012

R076477-SCH-305					
N	120	123		123	
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,001		< 0,001	

V dolgotrajnem preskušanju za oceno ohranitve učinka zdravila INVEGA je bilo to zdravilo bistveno bolj učinkovito od placeba pri ohranjanju nadzora nad simptomi in pri zapoznitvi ponovnih izbruhov shizofrenije. Po 6-tedenskem zdravljenju akutne epizode z zdravilom INVEGA (odmerki so bili v razponu od 3 do 15 mg enkrat na dan) in stabilizaciji stanja v dodatnih 8 tednih so bolnike randomizirali na dvojno slep način v dve skupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom INVEGA, druga pa je jemala placebo, dokler se niso ponovili simptomi shizofrenije. Preskušanje so ustavili predčasno zaradi učinkovitosti zdravila, saj je preskušanje pokazalo bistveno daljši čas do ponovnega izbruha bolezni pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom INVEGA v primerjavi s placebom ($p=0,0053$).

Shizoafektivna motnja

Učinkovitost zdravila INVEGA pri akutnem zdravljenju psihotičnih ali maničnih simptomov shizoafektivne motnje so ugotavljali v dveh s placebom nadzorovanih 6-tedenskih preskušanjih pri odraslih preiskovancih, ki niso bili starostniki. Sodelujoči preiskovanci so: 1. izpolnjevali merila DSM-IV za shizoafektivno motnjo, potrjeno s strukturiranim kliničnim pogovorom za motnje DSM-IV; 2. imeli skupni rezultat na lestvici pozitivnih in negativnih simptomov (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) vsaj 60 ter 3. imeli izrazite razpoloženske simptome, potrjene z rezultatom vsaj 16 na Youngovi lestvici manije (Young Mania Rating Scale – YMRS) in/ali Hamiltonovi lestvici depresije (Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D 21). V populacijo so bili vključeni preiskovanci s shizoafektivno bipolarno in depresivno motnjo. V enem izmed teh preskušanj so ocenili učinkovitost pri 211 preiskovancih, ki so prejeli prilagodljive odmerke zdravila INVEGA (od 3 do 12 mg enkrat na dan). V drugi študiji so učinkovitost ocenili pri 203 preiskovancih, ki so prejeli eno izmed dveh ravni odmerka zdravila INVEGA: 6 mg z možnostjo zmanjšanja na 3 mg ($n = 105$) ali 12 mg z možnostjo zmanjšanja na 9 mg ($n = 98$) enkrat na dan. V obeh študijah so sodelovali preiskovanci, ki so zdravilo INVEGA prejeli kot samostojno zdravljenje ali pa v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja in/ali antidepresivi. Zdravilo so jemali zjutraj ne glede na obroke. Učinkovitost so ocenili z vprašalnikom PANSS.

Skupina, v kateri so preiskovanci prejeli zdravilo INVEGA v študiji s prilagodljivim odmerkom (odmerek od 3 do 12 mg/dan, povprečni modalni odmerek 8,6 mg/dan), in skupina, v kateri so preiskovanci prejeli večji odmerek zdravila INVEGA v študiji z dvema ravnema odmerkov (12 mg/dan z možnostjo zmanjšanja na 9 mg/dan), sta bili uspešnejši pri rezultatu PANSS od skupine, v kateri so preiskovanci prejeli placebo. V študiji z dvema ravnema odmerkov, v skupini, v kateri so preiskovanci prejeli manjši odmerek (6 mg/dan z možnostjo zmanjšanja na 3 mg/dan), se zdravilo INVEGA ni bistveno razlikovalo od placeba pri rezultatu vprašalnika PANSS. V obeh študijah je 3-miligramski odmerek prejelo le nekaj preiskovancev, zato učinkovitosti tega odmerka ni bilo mogoče ugotoviti. Pri bolnikih v študiji s prožnim odmerkom in pri bolnikih, ki so v drugi študiji prejeli večji odmerek zdravila INVEGA, so opazili statistično večje izboljšanje maničnih simptomov, izmerjenih z lestvico YMRS (lestvica za sekundarno oceno učinkovitosti).

Ko so združili rezultate obeh študij, je zdravilo INVEGA izboljšalo psihotične in manične simptome shizoafektivne motnje ob zaključku glede na placebo, če je bilo uporabljeno kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja in/ali antidepresivi. Skupen obseg učinka, glede na oceno PANSS ali YMRS, ki so ga opazili pri samostojnem zdravljenju, je bil večji kot učinek, ki so ga opazili pri sočasni uporabi z antidepresivi in/ali stabilizatorji razpoloženja. V združeni populaciji zdravilo INVEGA ni imelo učinka na psihotične simptome pri bolnikih, ki so sočasno prejeli tudi stabilizatorje razpoloženja in antidepresive, vendar je bila ta populacija majhna (30 bolnikov z odzivom v skupini, ki je prejela paliperidon in 20 bolnikov z odzivom v skupini, ki je prejela placebo). V ITT populaciji študije SCA-3001 je bil učinek na psihotične simptome (ocenjen

s PANSS) značilno manj izražen, in ni dosegal statistično značilne razlike pri bolnikih, ki so sočasno prejeli stabilizatorje razpoloženja in/ali antidepresive. Učinka zdravila INVEGA na depresivne simptome v teh raziskavah niso dokazali, dokazali pa so ga v dolgotrajni raziskavi z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem (opisano v nadaljevanju spodaj).

Pri raziskavi podskupin populacij niso opazili nikakršnih dokazov za različno odzivnost glede na spol, starost ali geografsko območje. Podatkov za raziskave razlik glede na raso ni bilo dovolj. Učinkovitost so ocenili tudi z izračunom odziva na zdravljenje (opredeljen kot zmanjšanje skupnega rezultata PANSS za $\geq 30\%$ in rezultata CGI-C za ≤ 2) kot sekundarnih končnih ciljev.

Študije shizoafektivne motnje: Primarni parameter učinkovitosti, sprememba skupnega rezultata vprašalnika PANSS glede na izhodiščno vrednost v študijah R076477-SCA-3001 in R076477-SCA-3002: Analiza populacije, vključene v študije (ITT-Intent-to-Treat)				
	Placebo	INVEGA manjši odmerek (3-6 mg)	INVEGA večji odmerek (9-12 mg)	INVEGA prilagodljivi odmerek (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	(N = 107) 91,6 (12,5)	(N = 105) 95,9 (13,0)	(N = 98) 92,7 (12,6)	
Povprečna sprememba (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		0,187	0,003	
Razlika povprečnih vrednosti LS (SN)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
R076477-SCA-3002				
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	(N = 93) 91,7 (12,1)			(N = 211) 92,3 (13,5)
Povprečna sprememba (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)				< 0,001
Razlika povprečnih vrednosti LS (SN)				-13,5 (2,63)

Opomba: Negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje. LOCF = Prenašanje zadnjega opaženega dogodka naprej (last observation carried forward).

Študije shizoafektivne motnje: Sekundarni parameter učinkovitosti, delež preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje ob končni točki LOCF: študiji R076477-SCA-3001 in R076477-SCA-3002: Analiza populacije, vključene v študije (ITT-Intent-to-Treat)				
	Placebo	INVEGA manjši odmerek (3-6 mg)	INVEGA večji odmerek (9-12 mg)	INVEGA prilagodljivi odmerek (3-12 mg)
R076477-SCA-3001				
N	107	104	98	
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,008	0,001	

R076477-SCA-3002			
N	93		210
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	26 (28,0)		85 (40,5)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	67 (72,0)		125 (59,5)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--		0,046
Odziv je opredeljen kot zmanjšanje celotnega rezultata PANSS za ≥ 30 % in rezultata CGI-C za ≤ 2 od izhodiščne vrednosti.			

V dolgotrajnem preskušanju za oceno ohranitve učinka so bile injekcije paliperidona s podaljšanim sproščanjem bistveno bolj učinkovite od placeba pri ohranjanju nadzora nad simptomi, zapoznitvi ponovnih izbruhov psihotičnih, maničnih in depresivnih simptomov pri shizoafektivni motnji. Po uspešnem 13-tedenskem zdravljenju akutne psihotične epizode in nihanja razpoloženja ter stabilizacij stanja z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem dodatnih 12 tednov (odmerki so bili v razponu od 50 do 150 mg), so bolnike randomizirali v 15-mesečno dvojno slepo obdobje preprečevanja relapsov v dve skupini. Ena skupina bolnikov je nadaljevala zdravljenje z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem, druga pa je prejela placebo, dokler ni prišlo do ponovitve simptomov shizofrenije. Študija je pokazala pomembno daljši čas do ponovitve simptomov pri bolnikih zdravljenih z injekcijami paliperidona s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom ($p < 0,001$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom INVEGA za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju shizoafektivnih motenj. (Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Učinkovitosti zdravila INVEGA pri zdravljenju shizofrenije pri mladostnikih, starih med 12 in 14 let, niso dokazali.

Učinkovitost zdravila INVEGA pri mladostnikih s shizofrenijo (zdravilo INVEGA N = 149, placebo N = 51) so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, 6-tedenski študiji z odmerkom določenim glede na telesno maso, v razponu od 1,5 mg/dan do 12 mg/dan. Preiskovanci so bili stari od 12-17 let in so izpolnjevali kriterije DSM-IV za shizofrenijo. Učinek so ocenili z lestvico PANSS. Študija je dokazala učinkovitost srednjega odmerka zdravila INVEGA pri mladostnikih s shizofrenijo. Analiza odmerka je dokazala učinkovitost 3 mg, 6 mg in 12 mg odmerka enkrat na dan.

Študija shizofrenije pri mladostnikih: R076477-PSZ-3001: 6-tedenska, s placebom nadzorovana študija z določenim odmerkom; analiza populacije, vključene v študijo (ITT-Intent-to-Treat). LOCF sprememba od izhodiščne vrednosti.				
	Placebo N=51	INVEGA manjši odmerek 1.5 mg N=54	INVEGA srednji odmerek 3 ali 6 mg* N=48	INVEGA velik odmerek 6 ali 12 mg** N=47
Sprememba vrednosti PANSS				
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Povprečna vrednost (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		0.508	0,006	0,086
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)

Analiza vključenih				
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)		0,479	0,001	0,043
Odgovor je opredeljen kot zmanjšanje skupnega rezultata PANSS za $\geq 20\%$ od izhodiščne vrednosti. Opomba: Negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje. LOCF = prenašanje zadnjega opaženega dogodka naprej (last observation carried forward).				

*Skupina s srednjim odmerkom: 3 mg za preiskovance < 51 kg, 6 mg za preiskovance ≥ 51 kg

**Skupina z velikim odmerkom: 6 mg za preiskovance < 51 kg, 12 mg za preiskovance ≥ 51 kg

Učinkovitost zdravila INVEGA pri prilagodljivih odmerkih v razponu od 3 mg/dan do 9 mg/dan pri mladostnikih s shizofrenijo (starih 12 let in več) (zdravilo INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) so ocenili tudi v randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji, ki je vključevala 8-tedensko dvojno slepo akutno fazo in 18-tedensko, dvojno slepo vzdrževalno fazo. Spremembe v vrednosti PANSS od izhodišča do 8. in 26. tedna so bile pri skupini, zdravljeni z zdravilom INVEGA in skupini z aripiprazolom številčno podobne. Tudi sprememba v odstotku bolnikov z $\geq 20\%$ izboljšanjem v vrednosti PANSS v 26. tednu je bila pri obeh zdravljenih skupinah številčno podobna.

Študija shizofrenije pri mladostnikih: R076477-PSZ-3003: 26-tedenska, aktivno nadzorovana študija s prilagodljivimi odmerki; analiza populacije, vključene v študijo (ITT-Intent-to-Treat. LOCF sprememba od izhodiščne vrednosti.		
	INVEGA 3-9 mg N=112	aripiprazol 5-15 mg N=114
Sprememba vrednosti PANSS v 8. tednu, zaključek akutnega obdobja		
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Povprečna vrednost (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Vrednost p (v primerjavi z aripiprazolom)	0,935	
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)	0,1 (1,83)	
Sprememba vrednosti PANSS v 26. tednu		
Povprečna izhodiščna vrednost (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Povprečna vrednost (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
Vrednost p (v primerjavi z aripiprazolom)	0,877	
Razlika med srednjimi vrednostmi LS (SE)	-0,3 (2,20)	
Analiza vključenih v 26. tednu		
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Preiskovanci, ki se ne odzivajo, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Vrednost p (v primerjavi z aripiprazolom)	0,444	
Odgovor je opredeljen kot zmanjšanje skupnega rezultata PANSS za $\geq 20\%$ od izhodiščne vrednosti. Opomba: Negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje. LOCF = prenašanje zadnjega opaženega dogodka naprej (last observation carried forward).		

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika paliperidona po zaužitju zdravila INVEGA je sorazmerna odmerku v priporočenem razponu kliničnih odmerkov (od 3 mg do 12 mg).

Absorpcija

Po zaužitju enkratnega odmerka zdravila INVEGA postopno narašča njegova hitrost sproščanja, zaradi česar se plazemske koncentracije paliperidona ves čas zvišujejo in dosežejo največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) približno 24 ur po jemanju zdravila. Pri odmerjanju zdravila INVEGA enkrat na dan je bila pri večini preiskovancev koncentracija paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 4 do 5 dneh jemanja zdravila.

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Zaradi značilnosti sproščanja zdravila INVEGA pride do minimalnih nihanj od največje do najmanjše koncentracije v primerjavi s koncentracijami, ugotovljenimi pri risperidonu s takojšnjim sproščanjem (indeks nihanja koncentracij 38% v primerjavi s 125%).

Absolutna peroralna biološka uporabnost paliperidona po jemanju zdravila INVEGA znaša 28% (90% CI od 23%-33%).

Pri zaužitju paliperidona v tableti s podaljšanim sproščanjem z običajnim mastnim oz. visokokaloričnim obrokom se vrednosti C_{max} in AUC za paliperidon povečajo za do 50-60% v primerjavi z zaužitjem zdravila na tešče.

Porazdelitev

Paliperidon se hitro porazdeli po telesu. Njegov navidezni porazdelitveni volumen je 487 l. Na plazemske beljakovine se veže v 74%, in sicer predvsem na α_1 -kisli glikoprotein in na albumin.

Biotransformacija in izločanje

En teden po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 1 mg radioaktivno označenega paliperidona-14C s takojšnjim sproščanjem se je 59% odmerka izločilo v nespremenjeni obliki s sečem, kar pomeni, da v jetrih ne pride do obsežne presnove paliperidona. Približno 80% zaužite količine radioaktivnosti so izmerili v seču in 11% v blatu. *In vivo* so sicer ugotovili štiri presnovne poti, vendar se po nobeni od njih ne presnovi več kot 6,5% zaužitega odmerka: dealkilacija, hidrosilacija, dehidrogenacija in benzizoksazolska cepitev. Čeprav študije *in vitro* kažejo, da pri presnovi paliperidona sodelujeta tudi CYP2D6 in CYP3A4, ni nikakršnih dokazov *in vivo*, da bi bila ta dva izoencima pomembna pri presnovi paliperidona. Analize populacijske farmakokinetike niso pokazale nikakršnih vidnih razlik v navideznem očistku paliperidona po jemanju zdravila INVEGA med osebami z obsežno presnovo substratov CYP2D6 in tistimi, ki te substrate slabo presnavljajo. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter pa so pokazale, da paliperidon bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, na primer s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5. Končna razpolovna doba izločanja paliperidona je približno 23 ur.

In vitro študije so pokazale, da je paliperidon substrat za P-glikoprotein (P-gp), in šibek zaviralec P-gp v visokih koncentracijah. *In vivo* podatki ne obstajajo, klinični pomen pa ni znan.

Okvara jeter

Paliperidon se v jetrih presnavlja le v manjši meri. V študiji pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughu) so bile plazemske koncentracije prostega paliperidona podobne tistim pri zdravih preiskovancih. Ni podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu).

Okvara ledvic

Izločanje paliperidona se zmanjšuje z zmanjševanjem delovanja ledvic. Celotni očistek paliperidona je bil zmanjšan pri preiskovancih z motnjami delovanja ledvic, in sicer za 32 % pri blagi okvari ledvic (očistek kreatinina [$CrCl$]=50 do < 80 ml/min), za 64% pri zmerni okvari ledvic ($CrCl$ =30 do < 50 ml/min) in za 71 % pri hudi okvari ledvic ($CrCl$ =< 30 ml/min). Srednja končna razpolovna doba izločanja paliperidona je znašala 24 ur pri preiskovancih z blago okvaro ledvic, 40 ur pri

preiskovancih z zmerno okvaro ledvic in 51 ur pri tistih s hudo okvaro ledvic, v primerjavi s 23 urami pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$).

Starostniki

Podatki iz farmakokinetične študije pri starejših preiskovancih (starost ≥ 65 let, $n=26$) so pokazali, da je bil navidezni očistek paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja po jemanju zdravila INVEGA za 20% manjši kot pri odraslih preiskovancih (starost od 18 do 45 let, $n=28$). V analizi populacijske farmakokinetike pri preiskovancih s shizofrenijo pa ni bilo vidnega vpliva starosti po korekciji za starostno zmanjšanje očistka kreatinina.

Mladostniki

Sistemska izpostavljenost paliperidonu pri mladostnikih (starih 15 let in več) je bila primerljiva izpostavljenosti pri odraslih. Pri mladostnikih s telesno maso $< 51 \text{ kg}$ so opažali za 23% večjo izpostavljenost kot pri mladostnikih s telesno maso $\geq 51 \text{ kg}$. Sama starost ni vplivala na izpostavljenost paliperidonu.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike ni pokazala rasno pogojenih razlik v farmakokinetiki paliperidona po jemanju zdravila INVEGA.

Spol

Navidezni očistek paliperidona po jemanju zdravila INVEGA je pri ženskah za približno 19% manjši kot pri moških. To razliko v veliki meri pojasnijo razlike v pravi telesni masi in očistku kreatinina med ženskami in moškimi.

Kajenje

Na podlagi študij *in vitro* na človeških jetrnih encimih sklepamo, da paliperidon ni substrat izoencima CYP1A2, zato kajenje ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko paliperidona. Analiza populacijske farmakokinetike je pri kadilcih pokazala malo manjšo izpostavljenost paliperidonu v primerjavi z ne-kadilci. Vendar ni verjetno, da bi imela razlika kliničen pomen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po dajanju večkratnih odmerkov paliperidona podganam in psom so pokazale predvsem farmakološke učinke, na primer sedacijo in prolaktinske učinke na mlečne žleze in na genitalije. Paliperidon ni bil teratogen pri podganah in kuncih. V študijah reprodukcije pri podganah z uporabo risperidona, ki se obsežno pretvori v paliperidon tako pri podganah kot pri človeku, so opazili zmanjšanje porodne teže in stopnje preživetja mladičev. Tudi drugi antagonisti dopamina so po dajanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj pri mladičih. Paliperidon ni bil genotoksičen v številnih različnih testih. Pri študijah peroralne kancerogenosti z risperidonom pri podganah in miših so opazili povečanje pogostnosti adenomov žleze hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečne žleze (pri obeh vrstah). Ti tumorji so lahko povezani z dolgotrajnejšim antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje D2 in s hiperprolaktinemijo. Pomembnost najdbe tumorjev pri glodalcih za oceno tveganja pri človeku pa ni znana.

V 7-tedenski študiji toksičnosti pri novorojenih podganjih mladičih, ki so prejeli do največ $2,5 \text{ mg/kg/dan}$ paliperidona peroralno, z izpostavljenostjo, približno enako klinični, na osnovi AUC, niso opažali učinkov na rast, spolno dozorevanje in sposobnost razmnoževanja. Pri mladičih podganjih samcev, paliperidon v odmerku do največ $2,5 \text{ mg/kg/dan}$, ni škodil razvoju živčevja in obnašanja. Pri odmerku $2,5 \text{ mg/kg/dan}$ pa so pri samicah podganjih mladičev opažali vpliv na učenje in spomin. Po prenehanju zdravljenja učinka niso opažali. V 40-tedenski študiji toksičnosti pri mladih psih, ki so prejeli do največ 5 mg/kg/dan risperidona peroralno (ki se obsežno pretvori v paliperidon) so opazili učinke na spolno dozorevanje, rast dolgih kosti in mineralno gostoto stegenice, ki so bili 3-krat večji od klinične izpostavljenosti na osnovi AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

3 mg

Jedro

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearinska kislina
butilhidroksitoluen (E321)
rumeni železov oksid (E172)
polietilenoksid 7000K
rdeči železov oksid (E172)
hidroksietilceluloza
makrogol 3350
celulozni acetat

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin
karnauba vosek

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
propilenglikol
hipromeloza

6 mg

Jedro

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearinska kislina
butilhidroksitoluen (E321)
polietilenoksid 7000K
rdeči železov oksid (E172)
hidroksietilceluloza
makrogol 3350
celulozni acetat

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
karnauba vosek

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
propilenglikol
hipromeloza

9 mg

Jedro

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearinska kislina
butilhidroksitoluen (E321)
polietilenoksid 7000K
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
hidroksietilceluloza
makrogol 3350
celulozni acetat

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rdeči železov oksid (E172)
karnauba vosek

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
propilenglikol
hipromeloza

12 mg

Jedro

polietilenoksid 200K
natrijev klorid
povidon (K29-32)
stearinska kislina
butilhidroksitoluen (E321)
polietilenoksid 7000K
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
hidroksietilceluloza
makrogol 3350
celulozni acetat

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)
karnauba vosek

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
propilenglikol
hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebniki: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vsebnik naj bo tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebniki:

Beli vsebniki iz polietilena velike gostote (HDPE) z indukcijsko zaporo in polipropilensko zaporko, varno za otroke. En vsebnik vsebuje dve vrečki (iz polietilena, odobrenega za uporabo pri pakiranju živil) z 1 g sušilnega sredstva iz silikagela (silicijevega dioksida).

Velikosti pakiranja: 30 in 350 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Pretisni omoti:

orientiran poliamid (OPA) in aluminijev polivinilklorid (PVC) z aluminijastim, za otroke varnim pretisnim omotom.

Velikosti pakiranja: 14, 28, 49, 56 in 98 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. junij 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE IZ OPA-ALU-PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

INVEGA 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 12 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 6 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 9 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 12 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

3 mg tablete

Vsebujejo laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet s podaljšanim sproščanjem
28 tablet s podaljšanim sproščanjem
49 tablet s podaljšanim sproščanjem
56 tablet s podaljšanim sproščanjem
98 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite celo, ne smete je žvečiti, razdeliti ali drobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

3 mg

14 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/067

28 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/041

49 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/042

56 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/043

98 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/044

6 mg

14 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/070

28 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/045

49 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/046

56 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/047

98 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/048

9 mg

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/073

28 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/049

49 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/050

56 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/051

98 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/052

12 mg

14 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/076

28 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/053

49 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/054

56 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/055

98 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/056

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI IZ OPA-ALU-PVC/ALU S 7 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

INVEGA 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 12 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

paliperidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP MM/LLLL

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon, Tor, Sre, Čet, Pet, Sob, Ned

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA

INVEGA 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 12 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 6 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 9 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 12 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

3 mg tablete

Vsebujejo laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
350 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite celo, ne smete je žvečiti, razdeliti ali drobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik naj bo tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

3 mg

30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/057

350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/058

6 mg

30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/059

350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/060

9 mg

30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/061

350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/062

12 mg

30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/063

350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/064

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA

INVEGA 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 12 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 6 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 9 mg paliperidona.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 12 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

3 mg tablete

Vsebujejo laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
350 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite celo, ne smete je žvečiti, razdeliti ali drobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

3 mg
30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/057
350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/058

6 mg
30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/059
350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/060

9 mg
30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/061
350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/062

12 mg
30 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/063
350 tablet s podaljšanim sproščanjem - EU/1/07/395/064

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

INVEGA 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
INVEGA 12 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

paliperidon

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo INVEGA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INVEGA
3. Kako jemati zdravilo INVEGA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INVEGA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo INVEGA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo INVEGA vsebuje učinkovino paliperidon, ki sodi v skupino antipsihotičnih zdravil.

Zdravilo INVEGA se uporablja za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več.

Shizofrenija je motnja s simptomi, kot so prisluhi, prividi in občutki, ki niso resnični, pa tudi zmotna prepričanja, neobičajna sumničavost, zapiranje vase, nepovezan, zmeden govor in vedenje ter čustvena plitvost. Osebe s to motnjo se lahko počutijo tudi depresivne, zaskrbljene ali napete in imajo občutek krivde.

Zdravilo INVEGA se uporablja tudi za zdravljenje shizoafektivne motnje pri odraslih.

Shizoafektivna motnja je duševna bolezen, pri kateri se poleg simptomov motnje razpoloženja (zelo privzdignjeno razpoloženje, žalost, razdražljivost, raztresenost, nespečnost, zgovornost, izguba zanimanja za vsakdanje dejavnosti, preveč ali premalo spanja, zaužitje preveč ali premalo hrane in ponavljajoče se samomorilne misli), pri oboleli osebi pojavi kombinacija simptomov shizofrenije (navedenih zgoraj).

Zdravilo INVEGA pomaga ublažiti simptome vaše bolezni in prepreči njihovo ponovitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INVEGA

Ne jemljite zdravila INVEGA

- če ste alergični na paliperidon, risperidon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila INVEGA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Bolnike s shizoafektivno motnjo, ki jemljejo to zdravilo, je treba pozorno spremljati, ker lahko pri njih pride do prehoda iz maničnih v depresivne simptome.
- Tega zdravila niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Vendar je tveganje za možgansko kap ali smrt pri starejših bolnikih z demenco, ki so jih zdravili z drugimi, podobnimi zdravili lahko povečano (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki).
- Če imate Parkinsonovo bolezen ali demenco.
- Če so vam kdaj diagnosticirali stanje s simptomi kot sta visoka telesna temperatura in mišična okorelost (znano tudi kot nevroleptični maligni sindrom) ali
- če ste kdaj občutili nenormalne gibe jezika ali obraza (tardivno diskinezijo) se morate zavedati, da ta skupina zdravil lahko povzroči obe opisani stanji.
- Če ste že imeli majhno število belih krvnih celic (ki bi jo lahko ali ne povzročilo drugo zdravilo).
- Če ste diabetik ali ste nagnjeni k razvoju sladkorne bolezni.
- Če imate srčno bolezen ali se zdravite z zdravili za srčne bolezni in ste zato nagnjeni k nizkemu krvnemu tlaku.
- Če imate epilepsijo.
- Če imate težave pri požiranju, želodčne težave ali črevesne težave, zaradi katerih slabše požirate ali imate motnje pri odvajanju blata.
- Če imate bolezni, ki so povezane z drisko.
- Če imate težave z delovanjem ledvic.
- Če imate težave z delovanjem jeter.
- Če imate podaljšano ali bolečo erekcijo.
- Če imate težave z vzdrževanjem telesne temperature oz. se hitro pregrejete.
- Če imate nenormalno visoke koncentracije hormona prolaktina v krvi ali imate tumor, ki je odvisen od prolaktina.
- Če ste imeli vi ali kdo drug v vaši družini krvne strdke, ker je jemanje antipsihotikov lahko povezano z nastankom krvnih strdkov.

Če imate katero izmed naštetih stanj, se pogovorite s svojim zdravnikom. Morda bo želel spremeniti odmere, ki ga jemljete, ali nekaj časa spremljati vaše zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo INVEGA so zelo redko opazili nevarno majhno število belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo. Vaš zdravnik vam bo morda spremljal število belih krvnih celic v krvi.

Zdravilo INVEGA lahko povzroči, da se zredite. Preveliko povečanje telesne mase ima lahko neželene učinke na vaše zdravje, zato mora vaš zdravnik redno spremljati vašo telesno maso.

Med jemanjem zdravila INVEGA so pri bolnikih opazili sladkorno bolezen ali njeno poslabšanje, zato bo vaš zdravnik preverjal znake zvišane koncentracije sladkorja v krvi.

Pri bolnikih z obstoječo sladkorno boleznijo je treba redno spremljati koncentracije sladkorja v krvi.

Med očesno operacijo zaradi zamotnitve očesne leče (katarakta, operacija sive mrežnice) se lahko zgodi, da se zenica (črni krog v sredini očesa) ne širi kot bi se morala. Tudi šarenica (obarvani del očesa) lahko med operacijo postane ohlapna in to lahko povzroči poškodbo očesa. Če se pripravljate na operacijo očesa, morate o jemanju tega zdravila obvestiti zdravnika okulista.

Otroci in mladostniki

Zdravilo INVEGA se ne uporablja za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 15 let.

Zdravilo INVEGA se ne uporablja za zdravljenje shizoafektivne motnje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Ni znano ali je uporaba zdravila INVEGA v teh starostnih skupinah varna ali učinkovita.

Druga zdravila in zdravilo INVEGA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če to zdravilo jemljete z določenimi zdravili za srce, ki nadzorujejo srčni ritem ali z nekaterimi zdravili kot so antihistaminiki, antimalariki ali z drugimi antipsihotiki, se lahko pojavijo nepravilnosti v električni funkciji srca.

To zdravilo deluje predvsem na možgane, zato druga zdravila (ali alkohol), ki tudi delujejo na možgane, lahko povečajo učinek na delovanje možganov.

To zdravilo lahko zniža krvni tlak, zato morate biti previdni, če ga jemljete skupaj z drugimi zdravili, ki tudi znižujejo krvni tlak.

To zdravilo lahko zmanjša učinke zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni in sindroma nemirnih nog (npr. levodope).

Na učinkovitost tega zdravila lahko vpliva tudi jemanje zdravil, ki vplivajo na hitrost gibanja črevesja (kot je metoklopramid) .

Ob sočasni uporabi z valproatom bo zdravnik pretehtal možnost zmanjšanja odmerka tega zdravila .

Sočasna uporaba peroralnega risperidona in tega zdravila ni priporočljiva, ker lahko ta kombinacija zdravil zveča pojav neželenih učinkov.

Pri sočasni uporabi zdravila INVEGA z zdravili, ki povečajo aktivnost centralnega živčnega sistema (psihostimulansi, kot je metilfenidat), je potrebna previdnost.

Zdravilo INVEGA skupaj z alkoholom

Med jemanjem tega zdravila se morate izogibati alkoholu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. V času nosečnosti ne smete jemati tega zdravila, razen če ste se o tem posvetovali s svojim zdravnikom. Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo INVEGA, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost in/ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem ali motnje hranjenja. če pri otroku opazite katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem tega zdravila lahko pride do vrtoglavice ali težav z vidom (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki). To je treba upoštevati v primerih, ko je potrebna popolna pozornost (npr. pri upravljanju vozil in strojev).

Zdravilo INVEGA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3 mg tablete zdravila INVEGA vsebujejo laktozo

3 mg tablete tega zdravila vsebujejo laktozo, vrsto sladkorja. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo INVEGA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

Uporaba pri odraslih

Priporočeni odmerek pri odraslih je 6 mg enkrat na dan, zjutraj. Odmerek vam bo zdravnik lahko povečal ali zmanjšal v razponu od 3 mg do 12 mg enkrat na dan za shizofrenijo ali od 6 mg do 12 mg enkrat na dan za shizoafektivno motnjo. To je odvisno od tega, kako dobro bo zdravilo pri vas delovalo.

Uporaba pri mladostnikih

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje shizofrenije pri mladostnikih, starih 15 let in več je 3 mg enkrat na dan zjutraj.

Pri mladostnikih s telesno maso 51 kg in več se odmerek zdravila lahko poveča od 6 mg do 12 mg enkrat na dan.

Pri mladostnikih s telesno maso manjšo od 51 kg in več se odmerek zdravila lahko poveča na 6 mg enkrat na dan.

Odmerek vam bo določil vaš zdravnik. Odvisen je od tega, kako dobro bo zdravilo pri vas delovalo.

Kako in kdaj jemati zdravilo INVEGA

To zdravilo je treba jemati peroralno-tableto pogoltnite celo z vodo ali s kako drugo tekočino. Tablet ne smete žvečiti, razdeliti ali drobiti.

To zdravilo jemljite vsako jutro z zajtrkom ali vsako jutro brez zajtrka, pomembno je le, da ga vzamete na enak način vsak dan. Zdravila ne smete en dan vzeti z zajtrkom, naslednji dan pa brez zajtrka.

Ko tableto pogoltnete, se zdravilna učinkovina paliperidon raztopi. Ovojnico tablete boste iz telesa izločili z blatom.

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravnik bo morda prilagodil odmerek tega zdravila glede na delovanje vaših ledvic.

Starostniki

Če je delovanje vaših ledvic oslabiljeno, vam bo morda zdravnik zmanjšal odmerek zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila INVEGA, kot bi smeli

Nemudoma pokličite svojega zdravnika. Morda boste postali zaspani ali utrujeni, lahko pa se pojavijo tudi nenormalni telesni gibi, težave pri stanju in hoji, omotica zaradi nizkega krvnega tlaka in nenormalno bitje srca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo INVEGA

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Če izpustite en odmerek, vzemite naslednji odmerek dan po izpuščenem odmerku. Če pa izpustite dva ali več odmerkov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo INVEGA

Ne prenehajte z jemanjem, ker zdravilo ne bo več učinkovalo. Z jemanjem tega zdravila ne prenehajte, če vam tega ni predpisal vaš zdravnik, ker se simptomi vaše bolezni lahko ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika če:

- opazite krvne strdke v venah, največkrat v venah nog (simptomi so oteklina, bolečina in rdečina noge). Krvni strdk lahko potujejo s krvjo v pljuča in povzročijo bolečine v prsih in težko dihanje. Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- imate demenco in opazite nenadne spremembe svojega duševnega stanja, šibkost ali odrevenelost (največkrat ene strani) obraza, rok ali nog ali nerazločnost govora, četudi samo za kratek čas. To so lahko znaki možganske kapi.
- imate visoko telesno temperaturo, okorele mišice, se potite ali imate zmanjšano stopnjo zavesti (stanje, ki se imenuje nevroleptični maligni sindrom). Morda bo potrebna takojšnja zdravstvena oskrba.
- ste moški in se pri vas pojavi boleča ali dolgotrajna erekcija, ki se imenuje priapizem. Morda bo potrebna takojšnja zdravstvena oskrba.
- imate nehotene ritmične gibe jezika, ust in obraza. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje s paliperidonom.
- imate resne alergijske reakcije za katere so značilni vročina, otekla ustna sluznica, obraz, ustnice ali jezik, težko dihanje, srbenje, kožni izpuščaji in včasih tudi znižanje krvnega tlaka (ki so posledica anafilaktične reakcije).

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- motnje uspavanja ali spanca
- parkinsonizem: to stanje lahko vključuje zmanjšano ali moteno gibanje telesa, občutek togosti ali napetosti mišic (nenavadni sunkoviti gibi), včasih celo občutek, da gibanje zastane in se nato nadaljuje. Drugi znaki parkinsonizma vključujejo počasne, negotove korake, tresenje med počivanjem, povečano izločanje sline in/ali slinjenje in brezizraznost obraza.
- nemir
- občutek zaspanosti ali zmanjšana pozornost
- glavobol

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- okužba dihal (bronhitis), simptomi prehlada, okužba sinusov, okužba sečil, občutek, da imate gripo
- povečanje telesne mase, povečan apetit, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
- stanje vznemirjenosti (manija), razdražljivost, depresija, tesnoba
- distonija: stanje, ki vključuje počasno in neprekinjeno krčenje mišic. Čeprav lahko distonija vključuje katerikoli del telesa (lahko povzroči nenormalno telesno držo), se pogosto pojavi na mišicah obraza, vključno z nenormalnimi gibi očesa, ust, jezika ali čeljusti.
- omotica
- diskinezija: to stanje vključuje nehotene mišične gibe, lahko vključuje ponavljajoče krče ali trzajoče gibe ali trzanje
- tremor (tresenje)
- zamegljen vid
- motnje prevajanja med zgornjimi in spodnjimi deli srca, nenormalna električna prevodnost v srcu, podaljšanje QT intervala vašega srca, počasen srčni utrip, pohitren srčni utrip
- nizek krvni tlak ob vstajanju (nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo INVEGA, so posledično lahko posledično omotični, omedlijo ali izgubijo zavest, ko vstanejo ali se nenadoma usedejo), visok krvni tlak
- vneto grlo, kašelj, zamašen nos
- bolečina v trebuhu, nelagodje v trebuhu, bruhanje, slabost, zaprtje, driska, prebavne motnje, suha usta, zobobol
- zvišane koncentracija jetrnih transaminaz v krvi
- srbenje, izpuščaji
- bolečina v kosteh ali mišicah, bolečina v hrbtu, bolečina v sklepih
- izostanek menstruacije
- vročina, šibkost, utrujenost

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- pljučnica, okužba dihalnih poti, okužba sečnega mehurja, okužba v ušesu, tonzilitis (vnetje mandljev)
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšanje števila krvnih ploščic (krvne celice, ki pomagajo zaustaviti krvavitev), anemija, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic
- Zdravilo INVEGA lahko zviša nivo hormona, ki ga imenujemo "prolaktin" in ga najdemo na krvnih izvidih (ki lahko ali pa ne povzroči simptomov). Če se pojavijo simptomi visokih koncentracij prolaktina, lahko vključujejo: (pri moških) otekanje dojk, težave z erekcijo ali ohranjanjem erekcije, ali druge spolne disfunkcije, (pri ženskah) nelagodje v dojkah, izločanje mleka iz dojk, izostanek menstruacije ali druge motnje menstrualnega cikla.
- sladkorna bolezen ali poslabšanje sladkorne bolezni, zvečana koncentracija sladkorja v krvi, povečan obseg pasu, izguba apetita, ki vodi v nezadostno prehrano in majhno telesno maso, visoke koncentracije trigliceridov (maščob) v krvi
- motnje spanja, zmedenost, zmanjšana spolna sla, nezmožnost doseganja orgazma, živčnost, nočne more
- tardivna diskinezija (nenadzorovano trzanje ali sunkoviti gibi, ki jih ne morete nadzorovati, na obrazu, jeziku ali drugih delih telesa). Svojega zdravnika takoj obvestite, če se pri vas pojavijo nehoteni ritmični gibi jezika, ust in obraza. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje z zdravilom INVEGA.
- konvulzije (napadi krčev), omedlevica, nuja premikati dele telesa, omotica ob vstajanju, motnje pozornosti, težave pri govoru, izguba normalnega zaznavanja okusa, zmanjšana občutljivost kože na bolečino in dotik, občutek mravljinčenja, zbadanja in odrevenelosti kože,
- preobčutljivost na dnevno svetlobo, okužba oči ali "rdeče oko", suhe oči
- občutek vrtenja (vrtoglavica), zvonjenja v ušesih, bolečina v ušesu
- nepravilno bitje srca, nepravilnosti v spremljanju električne aktivnosti srca (elektrokardiogram ali EKG), občutek trepetanja in razbijanja v prsih (palpitacije)
- nizek krvni tlak
- težko dihanje, piskajoče in sopihajoče dihanje, krvavitve iz nosa
- otečen jezik, okužba želodca ali črevesja, oteženo požiranje, prekomerno izločanje plina in vetrov
- zvišana koncentracija GGT (jetrni encim, ki ga imenujemo gama glutamil transferaza) v krvi, zvišana koncentracija jetrnih encimov v krvi
- izpuščaji (koprivnica), izpadanje las, ekcem, akne
- zvišana koncentracija CPK (kreatin fosfokinaze) v krvi; encima, ki se včasih sprosti ob razpadanju mišic, mišičnih krčih, okorelosti sklepov, otekanju sklepov, šibkosti mišic, bolečini v vratu
- uhajanje (nezmožnost nadzora) urina, pogosto uriniranje, nezmožnost uriniranja, bolečine ob uriniranju
- erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije
- izostanek menstruacije ali druge motnje menstrualnega cikla pri ženskah, iztekanje mleka iz dojk, spolna disfunkcija, bolečina v dojkah, nelagodje v dojkah
- otekanje obraza, ust, oči ali ustnic, otekanje telesa, rok ali nog
- mrzlica, zvišanje telesne temperature,
- sprememba načina hoje
- občutek žeje
- bolečina v prsih, nelagodje v prsih, slabo počutje
- padci

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- okužba oči, glivična okužba nohtov, okužba kože, vnetje kože povzročeno s pršicami
- nevarno majhno število določenih tipov belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo v krvi
- zmanjšanje števila tistih belih krvnih celic, ki vas pomagajo varovati pred okužbami, povečanje števila eozinofilcev (tip belih krvnih celic) v krvi

- resne alergijske reakcije za katere so značilni vročina, otekla ustna sluznica, obraz, ustnice ali jezik, težko dihanje, srbenje, kožni izpuščaj in včasih tudi znižanje krvnega tlaka, alergijska reakcija
- sladkor v urinu
- nepravilno izločanje hormona, ki uravnava količino urina
- življenjsko nevarni zapleti pri nenadzorovani sladkorni bolezni
- nevarno prekomerno pitje vode, nizka koncentracija glukoze v krvi, prekomerno pitje vode, zvišana koncentracija holesterola v krvi
- hoja v spanju
- negibnost ali neodzivnost v budnem stanju (katatonija)
- motnje čustvovanja
- nevroleptični maligni sindrom (zmedenost, zmanjšana stopnja zavesti ali nezavest, visoka telesna temperatura, in huda okorelost mišic)
- izguba zavesti, motnje ravnotežja, nenormalna koordinacija
- težave s krvnimi žilami v možganih, koma zaradi neurejene sladkorne bolezni, neodzivnost na dražljaje, zmanjšana stopnja zavesti, tresenje glave
- glavkom (zvečan tlak v notranjosti očesa), zvečano solzenje, rdeče oči, težave pri premikanju oči, zavijanje z očmi
- atrijska fibrilacija (nenormalen srčni ritem), pohitren srčni utrip ob vstajanju
- krvni strdki v venah, največkrat v venah nog (simptomi so oteklina, bolečina in rdečina noge), lahko po žilah pridejo v pljuča in povzročijo bolečine v prsih in težko dihanje. Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- zmanjšanje kisika v delih telesa (zaradi zmanjšane pretoka krvi), rdečica
- težko dihanje med spanjem (začasno prenehanje dihanja med spanjem), hitro, plitvo dihanje
- pljučnica, povzročena z vdihnjeno hrano, zapora dihalnih poti, motnje glasu
- zaprtje črevesja, nezmožnost zadrževanja blata, zelo trdo blato, zmanjšano gibanje črevesa, ki povzroči zastoj
- porumenelost kože in oči (zlatenica)
- vnetje trebušne slinavke
- resna alergijska reakcija z otekanjem, vključno z grlom, ki lahko vodi v oteženo dihanje
- stanjšanje kože, suha koža, rdečica kože, razbarvanje kože, luskasta, srbeča koža skalpa, prhljaj
- razgradnja mišičnih vlaken in bolečina v mišicah (rabdomioliza), nenormalna telesna drža
- priapizem (dolgotrajna erekcija, ki lahko zahteva kirurško zdravljenje)
- razvoj dojke pri moških, povečanje žlez v dojkah, izcedek iz dojke, izcedek iz nožnice
- zapoznela menstruacija, povečanje prsi
- zelo nizka telesna temperatura, zvečana telesna temperatura
- sindrom odtegnitve zdravila

Neznana: pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- zastoj krvi v pljučih
- zvišanje koncentracije insulina (hormon, ki uravnava sladkor v krvi) v krvi

Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri uporabi drugega zdravila, ki ga imenujemo risperidon in je zelo podobno paliperidonu, zato lahko te neželene učinke pričakujemo tudi pri jemanju zdravila INVEGA: s spanjem povezane motnje hranjenja, druge oblike okvar krvnih žil v možganih, prasketanje v pljučih in resen ali življenje ogrožajoč izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, ki se lahko pojavi v ali okrog ust, nosu, oči in spolovil ter se razširi na druge dele telesa (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična-epidermalna nekroliza). Med operacijo sive mreže se lahko pojavijo tudi težave z očmi. Če ste jemali ali jemljete zdravilo INVEGA, lahko med operacijo sive mreže pride do stanja, ki se imenuje medoperativni sindrom ohlapne šarenice (IFIS). Če se pripravljate na operacijo sive mreže, morate o jemanju tega zdravila obvestiti zdravnika okulista.

Dodatni neželeni učinki pri mladostnikih

Pri mladostnikih se na splošno pojavijo podobni neželeni učinki kot pri odraslih, razen naslednjih neželenih učinkov, ki se pri mladostnikih pojavijo pogosteje:

- občutek zaspanosti ali zmanjšana pozornost
- parkinsonizem: to stanje lahko vključuje zmanjšano ali moteno gibanje telesa, občutek togosti ali napetosti mišic (nenavadni sunkoviti gibi), včasih celo občutek, da gibanje zastane in se nato nadaljuje. Drugi znaki parkinsonizma vključujejo počasne, negotove korake, tresenje med počivanjem, povečano izločanje sline in/ali slinjenje in brezizraznost obraza.
- pridobivanje telesne mase
- simptomi nahoda
- nemir
- tremor (tresavica)
- bolečina v želodcu
- izločanje mleka iz prsi pri dekletih
- otekanje prsi pri fantih
- akne
- težave z govorom
- okužba želodca ali črevesja
- krvavitev iz nosa
- okužba ušesa
- visoke koncentracije trigliceridov v krvi (maščobe)
- občutek vrtenja (vertigo)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila INVEGA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu oz. plastenki in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Vsebniki: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vsebnik naj bo tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo INVEGA

Učinkovina je paliperidon.

Ena INVEGA 3 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg paliperidona.

Ena INVEGA 6 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 6 mg paliperidona.

Ena INVEGA 9 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 9 mg paliperidona.

Ena INVEGA 12 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 12 mg paliperidona.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

Jedro obložene tablete:

polietilenoksid 200K

natrijev klorid

povidon (K29-32)

stearinska kislina

butilhidroksitoluen (E321)

rumeni železov oksid (E172) (samo v 3 mg in 12 mg tabletah)

polietilenoksid 7000K

rdeči železov oksid (E172)

hidroksietilceluloza

makrogol 3350

celulozni acetat

črni železov oksid (E172) (samo v 9 mg tabletah)

Obloga:

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400 (samo v 6 mg, 9 mg in 12 mg tabletah)

rumeni železov oksid (E172) (samo v 6 mg in 12 mg tabletah)

rdeči železov oksid (E172) (samo v 6 mg in 9 mg tabletah)

laktoza monohidrat (samo v 3 mg tabletah)

triacetin (samo v 3 mg tabletah)

karnauba vosek

Tiskarsko črnilo:

črni železov oksid (E172)

propilenglikol

hipromeloza

Izgled zdravila INVEGA in vsebina pakiranja

INVEGA tablete s podaljšanim sproščanjem so v obliki kapsule. 3 mg tablete so bele z oznako "PAL 3", 6 mg tablete so rjavkaste z oznako "PAL 6", 9 mg tablete so roza z oznako "PAL 9" in 12 mg tablete so temno rumene z oznako "PAL 12". Vse tablete so na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- Vsebniki: tablete so na voljo v plastičnih vsebnikih z za otroke varno zaporko. En vsebnik vsebuje 30 tablet ali 350 tablet. En vsebnik vsebuje dve blazinici s silicijevim oksidom, ki absorbira vlago in tako zagotavlja, da se tablete ne navlažijo.
- Pretisni omoti: tablete so na voljo v škatlah s pretisnimi omoti po 14, 28, 49, 56 in 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvajalec

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

04100 Borgo San Michele

Latina

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 00jjfsafety@its.jnj.com

Česká republika

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 82 82
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
jjfsafety@JNJCRJNJ.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@visitor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.668.777 / +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 6789 3561
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.