

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg палиперидон (*paliperidone*).

Помощно вещество: Всяка таблетка съдържа 13,2 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Трипслоини продълговати бели таблетки с цилиндрична форма (с форма на капсула) с отпечатано "PAL 3".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INVEGA е показан за лечение на шизофрения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

INVEGA е за перорално приложение. Препоръчаната доза INVEGA е 6 mg веднъж дневно, приложена сутрин. Приемът на INVEGA трябва да се уеднакви по отношение приема на храна (вж. точка 5.2). Пациентът трябва да бъде инструктиран винаги да взема INVEGA на гладно или заедно със закуската, но да не преминава от прием на гладно към прием след храна. Не се изисква титриране на първоначалната доза. Някои пациенти могат да имат полза от по-високи или по-ниски дози в препоръчвания диапазон от 3 до 12 mg веднъж дневно. Адаптиране на дозата, ако е показано, трябва да се направи само след клинична преоценка.

Таблетките INVEGA трябва да се поглъщат цели с помощта на течности и не трябва да се дъвчат, делят или разтрошават. Активното вещество се намира вътре в обвивка, която не се абсорбира и е предназначена да освобождава активното вещество с контролирана скорост. Обвивката на таблетката, заедно с неразтворимите съставки на ядрото се елиминират от тялото; пациентите не трябва да се тревожат, ако понякога забележат в изпражненията си нещо, което изглежда като таблетка.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на черния дроб. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с тежко увреждане на черния дроб, препоръчва се повишено внимание при такива пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане

За пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min), препоръчаната първоначална доза е 3 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена на база на клиничния отговор и поносимостта.

За пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до < 50 ml/min), препоръчаната доза INVEGA е 3 mg веднъж дневно. За пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 10 до < 30 ml/min), препоръчаната първоначална доза INVEGA е 3 mg през ден, която може да бъде повишена до 3 mg веднъж дневно след клинична преоценка. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min, употребата му не се препоръчва при такива пациенти.

Старческа възраст

Дозите, препоръчвани при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (≥ 80 ml/min) са същите както при възрастни с нормална бъбречна функция. Все пак, възможно е пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, при което е необходимо дозата да се адаптира според състоянието на тяхната бъбречна функция (вж. по-горе Пациенти с увреждане на бъбреците). INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция с рискови фактори за инсулт (вж. точка 4.4).

Деца

Безопасността и ефективността на INVEGA при пациенти < 18 годишна възраст не са изпитвани. Няма опит при деца.

Други специални популации

Не се препоръчва адаптиране на дозата INVEGA въз основа на пол, раса или разделение на пушачи/непушачи. (За бременни жени и кърмачки вж. точка 4.6)

Превключване към други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни, които да се отнасят специално за пациенти, преминаващи от INVEGA към други антипсихотични лекарствени продукти. Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти, необходимо е наблюдение от клиницист, когато от медицинска гледна точка се счита обосновано да се премине на лечение с друг антипсихотичен продукт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, рисперидон или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

QT интервал

Както и при другите антипсихотици, трябва да се подхожда с повишено внимание, когато INVEGA се предписва на пациенти със сърдечно-съдови заболявания, за които се знае или които имат фамилна анамнеза за удължен QT интервал, и при съпътстваща употреба с други лекарства, за които се смята, че удължават QT интервала.

Невролептичен малигнен синдром

Съобщавани са случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа, в следствие на прием на антипсихотици, включително палиперидон. Допълнителните клинични признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако някой пациент развие признаци или симптоми, които са показателни за НМС, всички антипсихотици, включително INVEGA, трябва да бъдат спрени.

Тардивна дискинезия

Лекарствата, които са антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или на лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия трябва да се обсъди спирането на всички антипсихотици, включително на INVEGA.

Хипергликемия

В клиничните изпитвания на INVEGA се съобщава за редки случаи на нежелани реакции, свързани с глюкоза, напр. повишение нивото на кръвната захар. Както и при другите антипсихотици, препоръчително е подходящо клинично мониториране на пациенти с диабет и на пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Ортостатична хипотония

Палиперидон може да предизвика ортостатична хипотония при някои пациенти поради блокиране на алфа-рецепторите. Въз основа на сборни данни от три плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза INVEGA (3, 6, 9, и 12 mg), за ортостатична хипотония се съобщава при 2,5 % от пациентите, лекувани с INVEGA, в сравнение с 0,8 % при пациентите, лекувани с плацебо. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със известни сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. обезводняване или хиповолемия).

Гърчове

INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг.

Възможност за стомашно-чревна обструкция

Тъй като таблетката INVEGA не променя формата си и видимо не се променя в стомашно-чревния тракт, по принцип INVEGA не трябва да се прилага на пациенти със съществуващо отпреди тежко стеснение на стомашно-чревния тракт (патологично или ятрогенно) или на пациенти с дисфагия, или със значимо затруднение при преглъщане на таблетки. Рядко се съобщава за симптоми на обструкция при пациенти, за които се знае, че имат стриктури, във връзка с приемането на лекарства с контролирано освобождаване, които не променят формата си. Поради модела на контролирано освобождаване на лекарствената форма, INVEGA трябва да се използва само при пациенти, които могат да преглътнат таблетката цяла.

Състояния с намалено време за пасаж през стомашно-чревния тракт

Състояния водещи до по-кратко време на стомашно-чревен пасаж, напр. заболявания свързани с тежка хронична диария, могат да доведат до намалена абсорбция на палиперидон.

Увреждане на бъбреците

При пациенти с увреждане на бъбреците плазмените концентрации на палиперидон са повишени, следователно може да е необходимо адаптиране на дозата при някои от тях (вж. точка 4.2 и 5.2). Няма данни за пациентите с креатининов клирънс под 10 ml/min. Палиперидон не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min.

Увреждане на черния дроб

Няма данни при пациентите с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция

INVEGA не е изпитван при пациенти в старческа възраст с деменция. Следователно, до получаване на данни, които показват друго, опитът с рисперидон се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност

В мета анализ на 17 контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, са имали повишен риск от смъртност в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Смъртността при тези лекувани с рисперидон е 4 % спрямо 3,1 % при плацебо.

Мозъчно-съдови нежелани реакции

Наблюдава се приблизително трикратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции при рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Болест на Parkinson и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва внимателно да преценят риска спрямо ползата, когато предписват антипсихотични лекарствени продукти, включително INVEGA, на пациенти с болест на Parkinson или с деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на тази повишена чувствителност може да включват обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидна симптоматика.

Приапизъм

Има съобщени случаи на приапизъм при лекарства блокиращи алфа-адренергичните рецепторите. Въпреки че в клиничните изпитвания с INVEGA не се съобщава за случаи на приапизъм, палиперидон има същата фармакологична активност и следователно може да бъде свързан с такъв риск.

Регулиране на телесната температура

Антипсихотичните лекарства имат свойството да нарушават способността на организма да намалява телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато INVEGA се предписва на пациенти, изложени на условия, допринасящи за повишение на телесната температура, напр. усилен физически упражнения, излагане на прекомерна горещина, и които получават съпътстваща терапия с антихолинергично действие, или са дехидратирани.

Антиеметичен ефект

При предклиничните изпитвания на палиперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се прояви при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране на определени лекарства или на състояния като чревна обструкция, синдром на Reye, или мозъчен тумор.

Съдържание на лактоза (отнася се само за таблетките от 3 mg)

Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание, когато се предписва INVEGA с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, напр. клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярини средства (напр. мефлокин).

Потенциал на INVEGA да повлиява други лекарства

Не се очаква палиперидон да предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от цитохром P-450 изоензимите.

Като се има предвид основният ефект на палиперидон върху ЦНС (вж. точка 4.8), INVEGA трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които действат върху централната нервна система напр. анксиолитици, повечето антипсихотици, сънотворни, опиати и др. или с алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и на другите допаминови агонисти. Ако се смята, че тази комбинация е необходима, особено в крайния стадий на болестта на Parkinson, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала на INVEGA да предизвиква ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), при прилагането му заедно с други терапевтични средства, които също имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти, може да се наблюдава адитивен ефект.

Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се комбинира с други лекарства, за които се знае, че понижават прага на гърчовете (напр. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или SSRIs, трамадол, мефлокин и др.)

Потенциал на други лекарства да повлияват INVEGA

Изследвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но нито *in vitro*, нито *in vivo* има показания, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Съпътстващо приложение на INVEGA с пароксетин - мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Лекарствени продукти повлияващи времето за преминаване през стомашно-чревния тракт могат да засегнат абсорбцията на палиперидон, напр. метоклопрамид.

Съпътстваща употреба на INVEGA с рисперидон

Не се препоръчва съпътстваща употреба на INVEGA с перорален рисперидон, тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон и едновременното им прилагане може да доведе до адитивна експозиция на палиперидон.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Палиперидон няма тератогенен ефект при изпитвания с животни, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Използването на антипсихотици по време на последния триместър от бременността води до дълготрайни, но обратими неврологични нарушения от екстрапирамиден характер при кърмачета. INVEGA не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако по време на бременността трябва да се спре, това не трябва да става изведнъж.

Приложен в терапевтични дози на кърмещи жени, палиперидон се екскретира в кърмата в такава степен, при която е вероятно да има ефект върху кърмачето. INVEGA не трябва да се дава при кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението. Поради това, на пациентите трябва да се препоръча да не шофират и работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към INVEGA.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при клиничните проучвания са главоболие, тахикардия, акатизия, синусова тахикардия, екстрапирамидни нарушения, сънливост, замаяване, седация, тремор, хипертония, дистония, ортостатична хипотония и сухота в устата.

НЛР, които изглеждат са доза-зависими, включват повишаване на теллото, главоболие, повишена саливация, повръщане, дискинезия, акатизия, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертония и паркинсонизъм.

Следват всички НЛР, които се съобщават при пациенти, лекувани с INVEGA при клинични проучвания. Използват се следните термини за честотата: *много често* ($\geq 1/10$), *често* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечесто* ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), и *много редки* ($< 1/10\ 000$).

Системо-органна класификация	Нежелана лекарствена реакция		
	Честота		
	Много често	Често	Нечесто
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит
Психични нарушения			Кошмари
Нарушения на нервната система	Главоболие	Акатизия, замайване, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертонус, паркинсонизъм, седация, сънливост, тремор	Постурална сънливост, дискинезия, гърчове Grand mal, синкоп
Нарушения на очите			Окулогирация
Сърдечни нарушения		AV блок I степен, брадикардия, бедрен блок, синусова тахикардия, тахикардия	Палпитации, синусова аритмия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотония, исхемия
Стомашно-чревни нарушения		Болка в горната част на корема, сухост в устата, хиперсекреция на слюнка, повръщане	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите			Мускулна ригидност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Аменорея, секрет от гърдите, еректилна дисфункция, галакторея, гинекомастия, нередовна менструация
Общи нарушения		Астения, умора	Отоци
Изследвания		Увеличаване на теллото	Патологична електрокардиограма

Палиперидон е активен метаболит на рисперидон. По-долу са изброени допълнителни НЛР, съобщени при употребата на рисперидон.

Системо-органна класификация

Нежелана лекарствена реакция

Инфекции и инфестации	Акродерматит, бронхит, бронхопневмония, целулит, цистит, инфекция на ухото, инфекция на окото, инфлуенца, локализирана инфекция, назофарингит, онихомикоза, възпаление на средното ухо, хронично възпаление на средното ухо, фарингит, пневмония, инфекция на дихателните пътища, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, гранулоцитопения, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	Хиперпролактинемия, неправилна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, намален апетит, диабетна кетоацидоза, полидипсия
Психични нарушения	Ажитация, аноргазмия, тревожност, изравнен афект, обърканост, безсъние, намалено либидо, апатия, мания, прекъсване на съня, нервност, безпокойство, нарушение в съня
Нарушения на нервната система	Акинезия, нарушение на равновесието, брадикинезия, церебрална исхемия, цереброваскуларни инциденти, цереброваскуларни нарушения, ригидност, проявена като т.нар. „феномен на зъбчато колело”, конвулсии, нарушена координация, потиснато съзнание, диабетна кома, нарушено внимание, хиперсаливация, дизартрия, хиперсомния, хипоастезия, хипокинезия, летаргия, загуба на съзнание, масковидно лице, нарушени движения, неволеви мускулни контракции, невролептичен малигнен синдром, паркинсонов тремор, нарушения в говора, тардивна дискинезия, преходна исхемична атака, липса на реакция при стимулиране
Нарушения на очите	Конюнктивит, сухи очи, очен секрет, нистагъм, подуване на очите, крусти на клепача, подуване на клепача, глаукома, повишено сълзотечение, хиперемия на очите, фотофобия, замъглено виждане, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта	Болки в ушите, шум в ушите
Сърдечни нарушения	Предсърдни фибрилации, атриовентрикуларен блок
Съдови нарушения	Червенина
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, дисфония, диспнея, епистаксис, хипервентилация, назална конгестия, назален оток, фаринго-ларингеална болка, аспирационна пневмония, продуктивна кашлица, белодробна конгестия, хрипове, респираторни нарушения, конгестия на респираторния тракт, ринорея, конгестия на синусите, сънна апнея, хриптене
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, стомашна болка, липса на слюнка, възпаление на устните, запек, диария, диспепсия, дисфагия, фекална инконтиненция, фекалом, гастрит, чревна обструкция, подуване на устните, гадене, стомашен дискомфорт
Хепато-билиарни нарушения	Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне, ангионевротичен едем, пърхот, суха кожа, зачервяване, хиперкератоза, сърбеж, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, себороичен дерматит, промяна в цвета на кожата, нарушения на кожата, кожни лезии
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болки в гърба, скованост в ставите, мускулни спазми, мускулни потрепвания, мускулна слабост, мускулно-скелетни гръдни болки, мускулно-скелетна скованост, миалгия, болки във врата, болки в крайниците, неправилна поза, рабдомиолиза, тортиколис
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия, енурезис, полакиурия, уринарна инконтиненция

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Уголемяване на гърдите, нарушена еякулация, липса на еякулация, нарушена менструация, приапизъм, ретроградна еякулация, сексуална дисфункция, вагинално течение
Общи нарушения	Нежелана лекарствена реакция, дискомфорт в гърдите, болка в гърдите, студени тръпки, дискомфорт, синдром на отнемане на лекарството, оток на лицето, необичайно усещане, нарушена походка, генерализиран оток, грипоподобно заболяване, неразположение, отоци на глезените, студени крайници, оток при натиск, треска, мудност, жажда
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена кръвна креатин фосфокиназа, повишена кръвна глюкоза, понижено кръвно налягане, повишен пролактин в кръвта, понижена телесна температура, повишена телесна температура, удължаване на QT в електрокардиограмата, повишен брой еозинофили, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, учестен сърдечен ритъм, повишени трансминази, понижен брой бели кръвни клетки

Старческа възраст

При едно проучване, проведено при пациенти с шизофрения в старческа възраст, профилът на безопасност е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти в останалите възрастови групи. INVEGA не е проучен при пациенти в старческа възраст с деменция. При клинични проучвания с някои други атипични антипсихотици се съобщава за повишен риск от смърт и сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.4).

Данни от особен интерес за терапевтичния клас

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС). При клинични проучвания не е наблюдавана разлика между плацебо и INVEGA в дози 3 и 6 mg. ЕПС, които са свързани с дозата, са наблюдавани при двете по-високи дози INVEGA (9 и 12 mg). ЕПС включват сборен анализ на следните термини: дискинезия, дистония, хиперкинезия, паркинсонизъм и тремор.

Покачване на тегло. При клинични проучвания са сравнени групи пациенти, които отговарят на критериите за напълняване - увеличаване на телесното тегло с $\geq 7\%$. Установена е сходна честота на напълняване при пациенти приемащи INVEGA 3 mg и 6 mg, сравнени с тези на плацебо и по-голяма честота при пациентите лекувани с INVEGA 9 mg и 12 mg.

Лабораторни изследвания: Серумен пролактин. При клинични проучвания на INVEGA е наблюдавана медиана на повишаване на серумния пролактин при 67% от пациентите, докато потенциално свързаните с пролактин нежелани събития, (напр. аменорея, галакторея, гинекомастия) са съобщавани при 2% от пациентите. Максималното средно увеличение на концентрацията на серумния пролактин обикновено се наблюдава на 15-ия ден от лечението, но остава над изходното ниво и в крайната точка на проучването.

Ефекти за терапевтичния клас

Удължаване на QT интервала, вентрикуларни аритмии (вентрикуларни фибрилации, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен блок и Torsade de pointes могат да възникнат при антипсихотиците.

4.9 Предозиране

По принцип, очакваните симптоми и признаци на предозиране се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония, удължаване на QT- интервала и екстрапирамидни симптоми. В случай на остро предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети различни лекарства.

Когато се преценяват терапевтичните нужди и периода за възстановяване, трябва да се има предвид естеството на лекарството, който е с удължено освобождаване. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да се приложат общи поддържащи мерки. Трябва да се осигурят и поддържат свободни дихателни пътища, насищане с кислород и вентилиране. Трябва да започне незабавно наблюдение на сърдечно-съдовата система, което да включва продължително електрокардиографско мониториране за евентуална аритмия. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да бъдат лекувани със съответните мерки, като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. Трябва да се обмисли стомашна промивка (след интубация, ако пациентът е в безсъзнание) и прилагането на активен въглен с лаксативи. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да бъдат приложени антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици АТС код: N05AX13

INVEGA съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие

Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва здраво със серотонинергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Палиперидон блокира също алфа 1-адренергичните рецептори и в по-слаба степен H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-)-енантиомерите на палиперидона са количествено и качествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки че палиперидон е мощен D₂-антагонист, поради което се смята, че той овладява позитивните симптоми при шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и по-слабо намалява моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Преобладаващият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали потенциала на палиперидон да причинява екстрапирамидни странични ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

Ефикасността на INVEGA е установена в три многоцентрови, плацебо-контролирани, двойно-слепи 6-седмични проучвания при пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Дозите INVEGA, които варират в трите проучвания, са от 3 до 15 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка за ефикасност е намаление на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS), както е показано на следващата таблица. Всички изследвани дози INVEGA показват разлика от плацебо на четвъртия ден ($p < 0,05$). Предварително определените вторични крайни точки включват скалата за Лична и социална активност (PSP) и скалата за Общо клинично впечатление - Тежест (CGI-S). Във всички три проучвания INVEGA превъзхожда плацебо, оценен с PSP и CGI-S.

Общ скор от Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) при шизофрения – промяна от изходно ниво до крайна точка - LOCF за изпитвания R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, и R076477-SCH-305: *Intent-to-Treat* анализ

	Плацебо	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Средно изходно ниво (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Средна промяна (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-стойност (спрямо плацебо)			<0,001	<0,001	<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Средно изходно ниво (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Средна промяна (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-стойност (спрямо плацебо)			0,006		<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Средно изходно ниво (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Средна промяна (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-стойност (спрямо плацебо)		<0,001		<0,001	
Разлика от LS средно(SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Забележка: Отрицателната промяна в скората означава подобрене. И в трите проучвания е включена активна контрола (оланзапин в доза 10 mg). LOCF = последно проведено пренесено наблюдение. Използвана е версия 1-7 на PANSS. Доза от 15 mg също е включена в Изпитване R076477-SCH-305, но резултатите не са представени, тъй като това е над максимално препоръчаната дневна доза от 12 mg.

При дългосрочните проучвания, предназначени да оценят поддържащия ефект, INVEGA е значимо по-ефективен от плацебо при поддържане контрола над симптомите и при отлагане във времето на рецидив при шизофрения. След като са лекувани в остър епизод в продължение на 6 седмици и са стабилизирани за период от допълнителни 8 седмици с INVEGA (дозите са варирали от 3 до 15 mg веднъж дневно), пациентите са рандомизирани по двойно-сляп начин да продължат или с INVEGA, или с плацебо, докато получат рецидив на симптомите на шизофрения. Това проучване, преустановено по-рано по причини касаещи ефикасността, показва значимо по-дълъг период до рецидив при пациентите, лекувани с INVEGA, отколкото при тези с плацебо ($p=0,0053$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палиперидон след прилагането на INVEGA е пропорционална на дозата в препоръчвания клиничен дозов интервал (3 до 12 mg).

Абсорбция

След еднократна доза, INVEGA показва постепенно нарастваща степен на освобождаване, което позволява плазмената концентрация на палиперидон устойчиво да нараства до достигане на пикова плазмена концентрация (C_{max}) приблизително 24 часа след прием. При прилагане на INVEGA веднъж дневно, стационарни концентрации на палиперидон се достигат на 4-5-и ден от началото на приложението при повечето пациентите.

Палиперидон е активния метаболит на рисперидон. Характеристиките на освобождаване на INVEGA водят до минимални флукуации между пиковите и най-ниските концентрации в

сравнение с тези, наблюдавани при рисперидон с незабавно освобождаване (индекс на флукутация 38 % срещу 125 %).

Абсолютната перорална бионаличност на палиперидон след прилагане на INVEGA е 28 % (90 % CI от 23 %-33 %).

Прилагането на таблетки палиперидон с удължено освобождаване със стандартна богата на мазнини/високо калорична храна повишава C_{max} и AUC на палиперидон с 50 до 60 % в сравнение с приема на гладно.

Разпределение

Палиперидон се разпределя бързо. Привидният обем на разпределение е 487 l. Свързването на палиперидон с плазмените протеини е 74%. Той се свързва основно с α_1 -киселия гликопротеин и с албумина.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагането на еднократна перорална доза 1 mg ¹⁴C-палиперидон с незабавно освобождаване 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва, че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11 % във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5 % от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* изследванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Ът на Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA при бързи и бавни CYP2D6 метаболитатори. *In vitro* изследвания при човешки чернодробни микросоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболитирани от цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Терминалният елиминационен полуживот на палиперидон е около 23 часа.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е P-gp субстрат и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. *In vivo* данни не са налични и клиничната значимост е неизвестна.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. При едно проучване при хора с умерено увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави пациенти. Няма данни при пациенти с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C).

Бъбречно увреждане

Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на бъбречната функция. Клирънсът на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция 32% при леко (CrCl = 50 до < 80 ml/min), 64% при средно (CrCl = 30 до < 50 ml/min) и 71% при тежко (CrCl = < 30 ml/min) увреждане на бъбреците. Средният терминален елиминационен полуживот на палиперидон е съответно 24, 40, и 51 часа при хора с леко, умерено и тежко увреждане на бъбреците, сравнено с 23 часа при хора с нормална бъбречна функция (CrCl \geq 80 ml/min).

Старческа възраст

Данните от фармакокинетично изпитване при хора в старческа възраст (\geq 65 години, n = 26) показват, че привидният клирънс при стационарно състояние на палиперидон след прилагане на INVEGA е бил с 20% по-нисък в сравнение с този при възрастни пациенти (18-45 години, n = 28). Въпреки това фармакокинетичния популационен анализ, включващ пациенти с шизофрения, след корекция за свързаното с възрастта намаление на CrCl, не показва забележим ефект на възрастта.

Раса

Фармакокинетичният популационен анализ не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на INVEGA.

Пол

Привидният клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA е приблизително 19% по-нисък при жените в сравнение с този при мъжете. Разликата до голяма степен се обяснява с разликата между по-малката телесна маса и креатининовия клирънс при жените в сравнение с тези при мъжете.

Тютюнопушене

Въз основа на изследвания *in vitro* с използване на чернодробни ензими от човек е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2; следователно тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидона. Популационният фармакокинетичен анализ показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разликата да е от клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно прилагане на палиперидон при плъхове и кучета, показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медиирани ефекти върху гръдните жлези и гениталиите. Палиперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания на репродуктивността при плъхове на рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху теглото при раждане и върху преживяемостта на потомството. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и двигателното развитие на при потомството. Палиперидон не е бил генотоксичен при батерия от тестове. При изпитвания за канцерогенен ефект на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), аденоми на панкреаса (при плъхове) и аденоми на гръдната жлеза (и при двата вида). Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и с хиперпролактинемията. Връзката между данните за тези тумори при гризачи спрямо риска при хора е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За таблетката от 3 mg:

Ядро на обвитата таблетка:

Полиетилен оксид 200К

Натриев хлорид

Повидон (К29-32)

Стеаринова киселина

Бутил хидрокситолуен Е321

Железен оксид (жълт) Е172

Полиетилен оксид 7000К

Железен оксид (червен) Е172

Хидроксиетил целулоза

Полиетилен гликол 3350

Целулозен ацетат

Цветна обвивка:

Хипромелоза

Титанов диоксид Е171

Лактоза монохидрат
Триацетин
Карнаубски восък

Печатно мастило:

Железен оксид (черен) E172
Пропилен гликол
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Блистери: Да не се съхранява над 30°C. Да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки:

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена за отваряне от деца полипропиленова капачка с индукционно запечатване. Всяка бутилка съдържа две торбички със сушилител силика гел (силиконов диоксид) по 1 g (торбичката е от одобрен за хранителни опаковки полиетилен).

Опаковки от 30 и 350 таблетки с удължено освобождаване.

Блистери:

- Поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.

Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Бял поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.

Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Ориентиран полиамид (OPA)-алуминий-поливинил хлорид (PVC)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.

Опаковки от 28, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 6 mg палиперидон (*paliperidone*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Трипслоини продълговати бели таблетки с цилиндрична форма (с форма на капсула) с отпечатано "PAL 6".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INVEGA е показан за лечение на шизофрения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

INVEGA е за перорално приложение. Препоръчаната доза INVEGA е 6 mg веднъж дневно, приложена сутрин. Приемът на INVEGA трябва да се уеднакви по отношение приема на храна (вж. точка 5.2). Пациентът трябва да бъде инструктиран винаги да взема INVEGA на гладно или заедно със закуската, но да не преминава от прием на гладно към прием след храна. Не се изисква титриране на първоначалната доза. Някои пациенти могат да имат полза от по-високи или по-ниски дози в препоръчвания диапазон от 3 до 12 mg веднъж дневно. Адаптиране на дозата, ако е показано, трябва да се направи само след клинична преоценка.

Таблетките INVEGA трябва да се поглъщат цели с помощта на течности и не трябва да се дъвчат, делят или разтрошават. Активното вещество се намира вътре в обвивка, която не се абсорбира и е предназначена да освобождава активното вещество с контролирана скорост. Обвивката на таблетката, заедно с неразтворимите съставки на ядрото се елиминират от тялото; пациентите не трябва да се тревожат, ако понякога забележат в изпражненията си нещо, което изглежда като таблетка.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на черния дроб. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с тежко увреждане на черния дроб, препоръчва се повишено внимание при такива пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане

За пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min), препоръчаната първоначална доза е 3 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена на база на клиничния отговор и поносимостта.

За пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до < 50 ml/min), препоръчаната доза INVEGA е 3 mg веднъж дневно. За пациенти с тежко бъбречно увреждане

(креатининов клирънс ≥ 10 до < 30 ml/min), препоръчаната първоначална доза INVEGA е 3 mg през ден, която може да бъде повишена до 3 mg веднъж дневно след клинична преоценка. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min, употребата му не се препоръчва при такива пациенти.

Старческа възраст

Дозите, препоръчвани при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (≥ 80 ml/min) са същите както при възрастни с нормална бъбречна функция. Все пак, възможно е пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, при което е необходимо дозата да се адаптира според състоянието на тяхната бъбречна функция (вж. по-горе Пациенти с увреждане на бъбреците). INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция с рискови фактори за инсулт (вж. точка 4.4).

Деца

Безопасността и ефективността на INVEGA при пациенти < 18 годишна възраст не са изпитвани. Няма опит при деца.

Други специални популации

Не се препоръчва адаптиране на дозата INVEGA въз основа на пол, раса или разделение на пушачи/непушачи. (За бременни жени и кърмачки вж. точка 4.6)

Превключване към други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни, които да се отнасят специално за пациенти, преминаващи от INVEGA към други антипсихотични лекарствени продукти. Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти, необходимо е наблюдение от клиницист, когато от медицинска гледна точка се счита обосновано да се премине на лечение с друг антипсихотичен продукт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, рисперидон или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

QT интервал

Както и при другите антипсихотици, трябва да се подхожда с повишено внимание, когато INVEGA се предписва на пациенти със сърдечно-съдови заболявания, за които се знае или които имат фамилна анамнеза за удължен QT интервал, и при съпътстваща употреба с други лекарства, за които се смята, че удължават QT интервала.

Невролептичен малигнен синдром

Съобщавани са случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа, в следствие на прием на антипсихотици, включително палиперидон. Допълнителните клинични признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако някой пациент развие признаци или симптоми, които са показателни за НМС, всички антипсихотици, включително INVEGA, трябва да бъдат спрени.

Тардивна дискинезия

Лекарствата, които са антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или на лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия трябва да се обсъди спирането на всички антипсихотици, включително на INVEGA.

Хипергликемия

В клиничните изпитвания на INVEGA се съобщава за редки случаи на нежелани реакции, свързани с глюкоза, напр. повишение нивото на кръвната захар. Както и при другите антипсихотици, препоръчително е подходящо клинично мониториране на пациенти с диабет и на пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Ортостатична хипотония

Палиперидон може да предизвика ортостатична хипотония при някои пациенти поради блокиране на алфа-рецепторите. Въз основа на сборни данни от три плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза INVEGA (3, 6, 9, и 12 mg), за ортостатична хипотония се съобщава при 2,5 % от пациентите, лекувани с INVEGA, в сравнение с 0,8 % при пациентите, лекувани с плацебо. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със известни сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. обезводняване или хиповолемия).

Гърчове

INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг.

Възможност за стомашно-чревна обструкция

Тъй като таблетката INVEGA не променя формата си и видимо не се променя в стомашно-чревния тракт, по принцип INVEGA не трябва да се прилага на пациенти със съществуващо отпреди тежко стеснение на стомашно-чревния тракт (патологично или ятрогенно) или на пациенти с дисфагия, или със значимо затруднение при преглъщане на таблетки. Рядко се съобщава за симптоми на обструкция при пациенти, за които се знае, че имат стриктури, във връзка с приемането на лекарства с контролирано освобождаване, които не променят формата си. Поради модела на контролирано освобождаване на лекарствената форма, INVEGA трябва да се използва само при пациенти, които могат да преглътнат таблетката цяла.

Състояния с намалено време за пасаж през стомашно-чревния тракт

Състояния водещи до по-кратко време на стомашно-чревен пасаж, напр. заболявания свързани с тежка хронична диария, могат да доведат до намалена абсорбция на палиперидон.

Увреждане на бъбреците

При пациенти с увреждане на бъбреците плазмените концентрации на палиперидон са повишени, следователно може да е необходимо адаптиране на дозата при някои от тях (вж. точка 4.2 и 5.2). Няма данни за пациентите с креатининов клирънс под 10 ml/min. Палиперидон не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min.

Увреждане на черния дроб

Няма данни при пациентите с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция

INVEGA не е изпитван при пациенти в старческа възраст с деменция. Следователно, до получаване на данни, които показват друго, опитът с рисперидон се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност

В мета анализ на 17 контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, са имали повишен риск от смъртност в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Смъртността при тези лекувани с рисперидон е 4 % спрямо 3,1 % при плацебо.

Мозъчно-съдови нежелани реакции

Наблюдава се приблизително трикратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции при рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Болест на Parkinson и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва внимателно да преценят риска спрямо ползата, когато предписват антипсихотични лекарствени продукти, включително INVEGA, на пациенти с болест на Parkinson или с деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на тази повишена чувствителност може да включват обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидна симптоматика.

Приапизъм

Има съобщени случаи на приапизъм при лекарства блокиращи алфа-адренергичните рецепторите. Въпреки че в клиничните изпитвания с INVEGA не се съобщава за случаи на приапизъм, палиперидон има същата фармакологична активност и следователно може да бъде свързан с такъв риск.

Регулиране на телесната температура

Антипсихотичните лекарства имат свойството да нарушават способността на организма да намалява телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато INVEGA се предписва на пациенти, изложени на условия, допринасящи за повишение на телесната температура, напр. усилен физически упражнения, излагане на прекомерна горещина, и които получават съпътстваща терапия с антихолинергично действие, или са дехидратирани.

Антиеметичен ефект

При предклиничните изпитвания на палиперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се прояви при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране на определени лекарства или на състояния като чревна обструкция, синдром на Reye, или мозъчен тумор.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание, когато се предписва INVEGA с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, напр. клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлокин).

Потенциал на INVEGA да повлиява други лекарства

Не се очаква палиперидон да предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от цитохром P-450 изоензимите.

Като се има предвид основният ефект на палиперидон върху ЦНС (вж. точка 4.8), INVEGA трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които действат върху централната нервна система напр. анксиолитици, повечето антипсихотици, сънотворни, опиати и др. или с алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и на другите допаминови агонисти. Ако се смята, че тази комбинация е необходима, особено в крайния стадий на болестта на Parkinson, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала на INVEGA да предизвиква ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), при прилагането му заедно с други терапевтични средства, които също имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти, може да се наблюдава адитивен ефект.

Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се комбинира с други лекарства, за които се знае, че понижават прага на гърчовете (напр. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или SSRIs, трамадол, мефлокин и др.)

Потенциал на други лекарства да повлияват INVEGA

Изследвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но нито *in vitro*, нито *in vivo* има показания, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Съпътстващо приложение на INVEGA с пароксетин - мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Лекарствени продукти повлияващи времето за преминаване през стомашно-чревния тракт могат да засегнат абсорбцията на палиперидон, напр. метоклопрамид.

Съпътстваща употреба на INVEGA с рисперидон

Не се препоръчва съпътстваща употреба на INVEGA с перорален рисперидон, тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон и едновременното им прилагане може да доведе до адитивна експозиция на палиперидон.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Палиперидон няма тератогенен ефект при изпитвания с животни, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Използването на антипсихотици по време на последния триместър от бременността води до дълготрайни, но обратими неврологични нарушения от екстрапирамиден характер при кърмачета. INVEGA не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако по време на бременността трябва да се спре, това не трябва да става изведнъж.

Приложен в терапевтични дози на кърмещи жени, палиперидон се екскретира в кърмата в такава степен, при която е вероятно да има ефект върху кърмачето. INVEGA не трябва да се дава при кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението. Поради това, на пациентите трябва да се препоръча да не шофират и работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към INVEGA.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при клиничните проучвания са главоболие, тахикардия, акатизия, синусова тахикардия, екстрапирамидни нарушения, сънливост, замайване, седация, тремор, хипертония, дистония, ортостатична хипотония и сухота в устата.

НЛР, които изглежда са доза-зависими, включват повишаване на теллото, главоболие, повишена саливация, повръщане, дискинезия, акатизия, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертония и паркинсонизъм.

Следват всички НЛР, които се съобщават при пациенти, лекувани с INVEGA при клинични проучвания. Използват се следните термини за честотата: *много често* ($\geq 1/10$), *често* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечесто* ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), и *много редки* ($< 1/10\ 000$).

Системо-органна класификация	Нежелана лекарствена реакция		
	Честота		
	Много често	Често	Нечесто
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит
Психични нарушения			Кошмари
Нарушения на нервната система	Главоболие	Акатизия, замайване, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертонус, паркинсонизъм, седация, сънливост, тремор	Постурална сънливост, дискинезия, гърчове Grand mal, синкоп
Нарушения на очите			Окулогирация
Сърдечни нарушения		AV блок I степен, брадикардия, бедрен блок, синусова тахикардия, тахикардия	Палпитации, синусова аритмия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотония, исхемия
Стомашно-чревни нарушения		Болка в горната част на корема, сухост в устата, хиперсекреция на слюнка, повръщане	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите			Мускулна ригидност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Аменорея, секрет от гърдите, еректилна дисфункция, галакторея, гинекомастия, нередовна менструация
Общи нарушения		Астения, умора	Отоци
Изследвания		Увеличаване на теглото	Патологична електрокардиограма

Палиперидон е активен метаболит на рисперидон. По-долу са изброени допълнителни НЛР, съобщени при употребата на рисперидон.

Системо-органна класификация	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Акродерматит, бронхит, бронхопневмония, целулит, цистит, инфекция на ухото, инфекция на окото, инфлуенца, локализирана инфекция, назофарингит, онихомикоза, възпаление на средното ухо, хронично възпаление на средното ухо, фарингит, пневмония, инфекция на дихателните пътища, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и	Анемия, гранулоцитопения, неутропения, тромбоцитопения

лимфната система	
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	Хиперпролактинемия, неправилна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, намален апетит, диабетна кетоацидоза, полидипсия
Психични нарушения	Ажитация, аноргазмия, тревожност, изравнен афект, обърканост, безсъние, намалено либидо, апатия, мания, прекъсване на съня, нервност, безпокойство, нарушение в съня
Нарушения на нервната система	Акинезия, нарушение на равновесието, брадикинезия, церебрална исхемия, цереброваскуларни инциденти, цереброваскуларни нарушения, ригидност, проявена като т.нар. „феномен на зъбчато колело”, конвулсии, нарушена координация, потиснато съзнание, диабетна кома, нарушено внимание, хиперсаливация, дизартрия, хиперсомния, хипоастезия, хипокинезия, летаргия, загуба на съзнание, масковидно лице, нарушени движения, неволеви мускулни контракции, невролептичен малигнен синдром, паркинсонов тремор, нарушения в говора, тардивна дискинезия, преходна исхемична атака, липса на реакция при стимулиране
Нарушения на очите	Конюнктивит, сухи очи, очен секрет, нистагъм, подуване на очите, крусти на клепача, подуване на клепача, глаукома, повишено сълзотечение, хиперемия на очите, фотофобия, замъглено виждане, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта	Болки в ушите, шум в ушите
Сърдечни нарушения	Предсърдни фибрилации, атриовентрикуларен блок
Съдови нарушения	Червенина
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, дисфония, диспнея, епистаксис, хипервентилация, назална конгестия, назален оток, фаринго-ларингеална болка, аспирационна пневмония, продуктивна кашлица, белодробна конгестия, хрипове, респираторни нарушения, конгестия на респираторния тракт, ринорея, конгестия на синусите, сънна апнея, хриптене
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, стомашна болка, липса на слюнка, възпаление на устните, запек, диария, диспепсия, дисфагия, фекална инконтиненция, фекалом, гастрит, чревна обструкция, подуване на устните, гадене, стомашен дискомфорт
Хепато-билиарни нарушения	Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне, ангионевротичен едем, пърхот, суха кожа, зачервяване, хиперкератоза, сърбеж, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, себороичен дерматит, промяна в цвета на кожата, нарушения на кожата, кожни лезии
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болки в гърба, скованост в ставите, мускулни спазми, мускулни потрепвания, мускулна слабост, мускулно-скелетни гръдни болки, мускулно-скелетна скованост, миалгия, болки във врата, болки в крайниците, неправилна поза, рабдомиолиза, тортиколис
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия, енурезис, полакиурия, уринарна инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Уголемяване на гърдите, нарушена еякулация, липса на еякулация, нарушена менструация, приапизъм, ретроградна еякулация, сексуална дисфункция, вагинално течение

Общи нарушения	Нежелана лекарствена реакция, дискомфорт в гърдите, болка в гърдите, студени тръпки, дискомфорт, синдром на отнемане на лекарството, оток на лицето, необичайно усещане, нарушена походка, генерализиран оток, грипозно заболяване, неразположение, отоци на глезените, студени крайници, оток при натиск, треска, мудност, жажда
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена кръвна креатин фосфокиназа, повишена кръвна глюкоза, понижено кръвно налягане, повишен пролактин в кръвта, понижена телесна температура, повишена телесна температура, удължаване на QT в електрокардиограмата, повишен брой еозинофили, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, учестен сърдечен ритъм, повишени трансминази, понижен брой бели кръвни клетки

Старческа възраст

При едно проучване, проведено при пациенти с шизофрения в старческа възраст, профилът на безопасност е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти в останалите възрастови групи. INVEGA не е проучен при пациенти в старческа възраст с деменция. При клинични проучвания с някои други атипични антипсихотици се съобщава за повишен риск от смърт и сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.4).

Данни от особен интерес за терапевтичния клас

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС). При клинични проучвания не е наблюдавана разлика между плацебо и INVEGA в дози 3 и 6 mg. ЕПС, които са свързани с дозата, са наблюдавани при двете по-високи дози INVEGA (9 и 12 mg). ЕПС включват сборен анализ на следните термини: дискинезия, дистония, хиперкинезия, паркинсонизъм и тремор.

Покачване на тегло. При клинични проучвания са сравнени групи пациенти, които отговарят на критериите за напълняване - увеличаване на телесното тегло с $\geq 7\%$. Установена е сходна честота на напълняване при пациенти приемащи INVEGA 3 mg и 6 mg, сравнени с тези на плацебо и по-голяма честота при пациентите лекувани с INVEGA 9 mg и 12 mg.

Лабораторни изследвания: Серумен пролактин. При клинични проучвания на INVEGA е наблюдавана медиана на повишаване на серумния пролактин при 67% от пациентите, докато потенциално свързаните с пролактин нежелани събития, (напр. аменорея, галакторея, гинекомастия) са съобщавани при 2% от пациентите. Максималното средно увеличение на концентрацията на серумния пролактин обикновено се наблюдава на 15-ия ден от лечението, но остава над изходното ниво и в крайната точка на проучването.

Ефекти за терапевтичния клас

Удължаване на QT интервала, вентрикуларни аритмии (вентрикуларни фибрилации, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен блок и Torsade de pointes могат да възникнат при антипсихотиците.

4.9 Предозиране

По принцип, очакваните симптоми и признаци на предозиране се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония, удължаване на QT- интервала и екстрапирамидни симптоми. В случай на остро предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети различни лекарства.

Когато се преценяват терапевтичните нужди и периода за възстановяване, трябва да се има предвид естеството на лекарството, който е с удължено освобождаване. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да се приложат общи поддържащи мерки. Трябва да се осигурят и поддържат свободни дихателни пътища, насищане с кислород и вентилиране. Трябва да

започне незабавно наблюдение на сърдечно-съдовата система, което да включва продължително електрокардиографско мониториране за евентуална аритмия. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да бъдат лекувани със съответните мерки, като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. Трябва да се обмисли стомашна промивка (след интубация, ако пациентът е в безсъзнание) и прилагането на активен въглен с лаксативи. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да бъдат приложени антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици АТС код: N05AX13

INVEGA съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие

Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва здраво със серотонинергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Палиперидон блокира също алфа 1-адренергичните рецептори и в по-слаба степен H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-)-енантиомерите на палиперидона са количествено и качествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки че палиперидон е мощен D₂-антагонист, поради което се смята, че той овладява позитивните симптоми при шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и по-слабо намалява моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Преобладаващият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали потенциала на палиперидон да причинява екстрапирамидни странични ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

Ефикасността на INVEGA е установена в три многоцентрови, плацебо-контролирани, двойно-слепи 6-седмични проучвания при пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Дозите INVEGA, които варират в трите проучвания, са от 3 до 15 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка за ефикасност е намаление на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS), както е показано на следващата таблица. Всички изследвани дози INVEGA показват разлика от плацебо на четвъртия ден ($p < 0,05$). Предварително определените вторични крайни точки включват скалата за Лична и социална активност (PSP) и скалата за Общо клинично впечатление - Тежест (CGI-S). Във всички три проучвания INVEGA превъзхожда плацебо, оценен с PSP и CGI-S.

Общ скор от Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) при шизофрения – промяна от изходно ниво до крайна точка - LOCF за изпитвания R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, и R076477-SCH-305: *Intent-to-Treat* анализ

	Плацебо	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Средно изходно ниво (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Средна промяна (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-стойност (спрямо плацебо)			<0,001	<0,001	<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Средно изходно ниво (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Средна промяна (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-стойност (спрямо плацебо)			0,006		<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Средно изходно ниво (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Средна промяна (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-стойност (спрямо плацебо)		<0,001		<0,001	
Разлика от LS средно(SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Забележка: Отрицателната промяна в скората означава подобрене. И в трите проучвания е включена активна контрола (оланзапин в доза 10 mg). LOCF = последно проведено пренесено наблюдение. Използвана е версия 1-7 на PANSS. Доза от 15 mg също е включена в Изпитване R076477-SCH-305, но резултатите не са представени, тъй като това е над максимално препоръчаната дневна доза от 12 mg.

При дългосрочните проучвания, предназначени да оценят поддържащия ефект, INVEGA е значимо по-ефективен от плацебо при поддържане контрола над симптомите и при отлагане във времето на рецидив при шизофрения. След като са лекувани в остър епизод в продължение на 6 седмици и са стабилизирани за период от допълнителни 8 седмици с INVEGA (дозите са варирали от 3 до 15 mg веднъж дневно), пациентите са рандомизирани по двойно-сляп начин да продължат или с INVEGA, или с плацебо, докато получат рецидив на симптомите на шизофрения. Това проучване, преустановено по-рано по причини касаещи ефикасността, показва значимо по-дълъг период до рецидив при пациентите, лекувани с INVEGA, отколкото при тези с плацебо ($p=0,0053$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палиперидон след прилагането на INVEGA е пропорционална на дозата в препоръчвания клиничен дозов интервал (3 до 12 mg).

Абсорбция

След еднократна доза, INVEGA показва постепенно нарастваща степен на освобождаване, което позволява плазмената концентрация на палиперидон устойчиво да нараства до достигане на пикова плазмена концентрация (C_{max}) приблизително 24 часа след прием. При прилагане на INVEGA веднъж дневно, стационарни концентрации на палиперидон се достигат на 4-5-и ден от началото на приложението при повечето пациентите.

Палиперидон е активния метаболит на рисперидон. Характеристиките на освобождаване на INVEGA водят до минимални флукуации между пиковите и най-ниските концентрации в

сравнение с тези, наблюдавани при рисперидон с незабавно освобождаване (индекс на флукутация 38 % срещу 125 %).

Абсолютната перорална бионаличност на палиперидон след прилагане на INVEGA е 28 % (90 % CI от 23 %-33 %).

Прилагането на таблетки палиперидон с удължено освобождаване със стандартна богата на мазнини/високо калорична храна повишава *C_{max}* и AUC на палиперидон с 50 до 60 % в сравнение с приема на гладно.

Разпределение

Палиперидон се разпределя бързо. Привидният обем на разпределение е 487 l. Свързването на палиперидон с плазмените протеини е 74%. Той се свързва основно с α_1 -киселия гликопротеин и с албумина.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагането на еднократна перорална доза 1 mg ¹⁴C-палиперидон с незабавно освобождаване 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва, че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11 % във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5 % от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* изследванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Ът на Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA при бързи и бавни CYP2D6 метаболитатори. *In vitro* изследвания при човешки чернодробни микросоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболитирани от цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Терминалният елиминационен полуживот на палиперидон е около 23 часа.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е P-gp субстрат и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. *In vivo* данни не са налични и клиничната значимост е неизвестна.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. При едно проучване при хора с умерено увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави пациенти. Няма данни при пациенти с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C).

Бъбречно увреждане

Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на бъбречната функция. Клирънсът на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция 32% при леко (CrCl = 50 до < 80 ml/min), 64% при средно (CrCl = 30 до < 50 ml/min) и 71% при тежко (CrCl = < 30 ml/min) увреждане на бъбреците. Средният терминален елиминационен полуживот на палиперидон е съответно 24, 40, и 51 часа при хора с леко, умерено и тежко увреждане на бъбреците, сравнено с 23 часа при хора с нормална бъбречна функция (CrCl \geq 80 ml/min).

Старческа възраст

Данните от фармакокинетично изпитване при хора в старческа възраст (\geq 65 години, n = 26) показват, че привидният клирънс при стационарно състояние на палиперидон след прилагане на INVEGA е бил с 20% по-нисък в сравнение с този при възрастни пациенти (18-45 години, n = 28). Въпреки това фармакокинетичния популационен анализ, включващ пациенти с шизофрения, след корекция за свързаното с възрастта намаление на CrCl, не показва забележим ефект на възрастта.

Раса

Фармакокинетичният популационен анализ не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на INVEGA.

Пол

Привидният клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA е приблизително 19% по-нисък при жените в сравнение с този при мъжете. Разликата до голяма степен се обяснява с разликата между по-малката телесна маса и креатининовия клирънс при жените в сравнение с тези при мъжете.

Тютюнопушене

Въз основа на изследвания *in vitro* с използване на чернодробни ензими от човек е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2; следователно тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидона. Популационният фармакокинетичен анализ показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разликата да е от клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно прилагане на палиперидон при плъхове и кучета, показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медиирани ефекти върху гръдните жлези и гениталиите. Палиперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания на репродуктивността при плъхове на рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху теглото при раждане и върху преживяемостта на потомството. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и двигателното развитие на при потомството. Палиперидон не е бил генотоксичен при батерия от тестове. При изпитвания за канцерогенен ефект на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), аденоми на панкреаса (при плъхове) и аденоми на гръдната жлеза (и при двата вида). Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и с хиперпролактинемията. Връзката между данните за тези тумори при гризачи спрямо риска при хора е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За таблетката от 6 mg:

Ядро на обвитата таблетка:

Полиетилен оксид 200К

Натриев хлорид

Повидон (К29-32)

Стеаринова киселина

Бутил хидрокситолуен Е321

Полиетилен оксид 7000К

Железен оксид (червен) Е172

Хидроксиетил целулоза

Полиетилен гликол 3350

Целулозен ацетат

Цветна обвивка:

Хипромелоза

Титанов диоксид Е171

Полиетилен гликол 400
Железен оксид (жълт) E172
Железен оксид (червен) 172
Карнаубски восък

Печатно мастило:

Железен оксид (черен) E172
Пропилен гликол
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Блистери: Да не се съхранява над 30°C. Да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки:

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена за отваряне от деца полипропиленова капачка с индукционно запечатване. Всяка бутилка съдържа две торбички със сушител силика гел (силиконов диоксид) по 1 g (торбичката е от одобрен за хранителни опаковки полиетилен).

Опаковки от 30 и 350 таблетки с удължено освобождаване.

Блистери:

- Поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Бял поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Ориентиран полиамид (OPA)-алуминий-поливинил хлорид (PVC)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 9 mg палиперидон (*paliperidone*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Трипслоини продълговати бели таблетки с цилиндрична форма (с форма на капсула) с отпечатано "PAL 9".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INVEGA е показан за лечение на шизофрения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

INVEGA е за перорално приложение. Препоръчаната доза INVEGA е 6 mg веднъж дневно, приложена сутрин. Приемът на INVEGA трябва да се уеднакви по отношение приема на храна (вж. точка 5.2). Пациентът трябва да бъде инструктиран винаги да взема INVEGA на гладно или заедно със закуската, но да не преминава от прием на гладно към прием след храна. Не се изисква титриране на първоначалната доза. Някои пациенти могат да имат полза от по-високи или по-ниски дози в препоръчвания диапазон от 3 до 12 mg веднъж дневно. Адаптиране на дозата, ако е показано, трябва да се направи само след клинична преоценка.

Таблетките INVEGA трябва да се поглъщат цели с помощта на течности и не трябва да се дъвчат, делят или разтрошават. Активното вещество се намира вътре в обвивка, която не се абсорбира и е предназначена да освобождава активното вещество с контролирана скорост. Обвивката на таблетката, заедно с неразтворимите съставки на ядрото се елиминират от тялото; пациентите не трябва да се тревожат, ако понякога забележат в изпражненията си нещо, което изглежда като таблетка.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на черния дроб. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с тежко увреждане на черния дроб, препоръчва се повишено внимание при такива пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане

За пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min), препоръчаната първоначална доза е 3 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена на база на клиничния отговор и поносимостта.

За пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до < 50 ml/min), препоръчаната доза INVEGA е 3 mg веднъж дневно. За пациенти с тежко бъбречно увреждане

(креатининов клирънс ≥ 10 до < 30 ml/min), препоръчаната първоначална доза INVEGA е 3 mg през ден, която може да бъде повишена до 3 mg веднъж дневно след клинична преоценка. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min, употребата му не се препоръчва при такива пациенти.

Старческа възраст

Дозите, препоръчвани при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (≥ 80 ml/min) са същите както при възрастни с нормална бъбречна функция. Все пак, възможно е пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, при което е необходимо дозата да се адаптира според състоянието на тяхната бъбречна функция (вж. по-горе Пациенти с увреждане на бъбреците). INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция с рискови фактори за инсулт (вж. точка 4.4).

Деца

Безопасността и ефективността на INVEGA при пациенти < 18 годишна възраст не са изпитвани. Няма опит при деца.

Други специални популации

Не се препоръчва адаптиране на дозата INVEGA въз основа на пол, раса или разделение на пушачи/непушачи. (За бременни жени и кърмачки вж. точка 4.6)

Превключване към други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни, които да се отнасят специално за пациенти, преминаващи от INVEGA към други антипсихотични лекарствени продукти. Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти, необходимо е наблюдение от клиницист, когато от медицинска гледна точка се счита обосновано да се премине на лечение с друг антипсихотичен продукт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, рисперидон или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

QT интервал

Както и при другите антипсихотици, трябва да се подхожда с повишено внимание, когато INVEGA се предписва на пациенти със сърдечно-съдови заболявания, за които се знае или които имат фамилна анамнеза за удължен QT интервал, и при съпътстваща употреба с други лекарства, за които се смята, че удължават QT интервала.

Невролептичен малигнен синдром

Съобщавани са случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа, в следствие на прием на антипсихотици, включително палиперидон. Допълнителните клинични признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако някой пациент развие признаци или симптоми, които са показателни за НМС, всички антипсихотици, включително INVEGA, трябва да бъдат спрени.

Тардивна дискинезия

Лекарствата, които са антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или на лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия трябва да се обсъди спирането на всички антипсихотици, включително на INVEGA.

Хипергликемия

В клиничните изпитвания на INVEGA се съобщава за редки случаи на нежелани реакции, свързани с глюкоза, напр. повишение нивото на кръвната захар. Както и при другите антипсихотици, препоръчително е подходящо клинично мониториране на пациенти с диабет и на пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Ортостатична хипотония

Палиперидон може да предизвика ортостатична хипотония при някои пациенти поради блокиране на алфа-рецепторите. Въз основа на сборни данни от три плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза INVEGA (3, 6, 9, и 12 mg), за ортостатична хипотония се съобщава при 2,5 % от пациентите, лекувани с INVEGA, в сравнение с 0,8 % при пациентите, лекувани с плацебо. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със известни сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. обезводняване или хиповолемия).

Гърчове

INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг.

Възможност за стомашно-чревна обструкция

Тъй като таблетката INVEGA не променя формата си и видимо не се променя в стомашно-чревния тракт, по принцип INVEGA не трябва да се прилага на пациенти със съществуващо отпреди тежко стеснение на стомашно-чревния тракт (патологично или ятрогенно) или на пациенти с дисфагия, или със значимо затруднение при преглъщане на таблетки. Рядко се съобщава за симптоми на обструкция при пациенти, за които се знае, че имат стриктури, във връзка с приемането на лекарства с контролирано освобождаване, които не променят формата си. Поради модела на контролирано освобождаване на лекарствената форма, INVEGA трябва да се използва само при пациенти, които могат да преглътнат таблетката цяла.

Състояния с намалено време за пасаж през стомашно-чревния тракт

Състояния водещи до по-кратко време на стомашно-чревен пасаж, напр. заболявания свързани с тежка хронична диария, могат да доведат до намалена абсорбция на палиперидон.

Увреждане на бъбреците

При пациенти с увреждане на бъбреците плазмените концентрации на палиперидон са повишени, следователно може да е необходимо адаптиране на дозата при някои от тях (вж. точка 4.2 и 5.2). Няма данни за пациентите с креатининов клирънс под 10 ml/min. Палиперидон не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min.

Увреждане на черния дроб

Няма данни при пациентите с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция

INVEGA не е изпитван при пациенти в старческа възраст с деменция. Следователно, до получаване на данни, които показват друго, опитът с рисперидон се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност

В мета анализ на 17 контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, са имали повишен риск от смъртност в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Смъртността при тези лекувани с рисперидон е 4 % спрямо 3,1 % при плацебо.

Мозъчно-съдови нежелани реакции

Наблюдава се приблизително трикратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции при рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Болест на Parkinson и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва внимателно да преценят риска спрямо ползата, когато предписват антипсихотични лекарствени продукти, включително INVEGA, на пациенти с болест на Parkinson или с деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на тази повишена чувствителност може да включват обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидна симптоматика.

Приапизъм

Има съобщени случаи на приапизъм при лекарства блокиращи алфа-адренергичните рецепторите. Въпреки че в клиничните изпитвания с INVEGA не се съобщава за случаи на приапизъм, палиперидон има същата фармакологична активност и следователно може да бъде свързан с такъв риск.

Регулиране на телесната температура

Антипсихотичните лекарства имат свойството да нарушават способността на организма да намалява телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато INVEGA се предписва на пациенти, изложени на условия, допринасящи за повишение на телесната температура, напр. усилен физически упражнения, излагане на прекомерна горещина, и които получават съпътстваща терапия с антихолинергично действие, или са дехидратирани.

Антиеметичен ефект

При предклиничните изпитвания на палиперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се прояви при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране на определени лекарства или на състояния като чревна обструкция, синдром на Reye, или мозъчен тумор.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание, когато се предписва INVEGA с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, напр. клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлокин).

Потенциал на INVEGA да повлиява други лекарства

Не се очаква палиперидон да предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от цитохром P-450 изоензимите.

Като се има предвид основният ефект на палиперидон върху ЦНС (вж. точка 4.8), INVEGA трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които действат върху централната нервна система напр. анксиолитици, повечето антипсихотици, сънотворни, опиати и др. или с алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и на другите допаминови агонисти. Ако се смята, че тази комбинация е необходима, особено в крайния стадий на болестта на Parkinson, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала на INVEGA да предизвиква ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), при прилагането му заедно с други терапевтични средства, които също имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти, може да се наблюдава адитивен ефект.

Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се комбинира с други лекарства, за които се знае, че понижават прага на гърчовете (напр. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или SSRIs, трамадол, мефлокин и др.)

Потенциал на други лекарства да повлияват INVEGA

Изследвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но нито *in vitro*, нито *in vivo* има показания, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Съпътстващо приложение на INVEGA с пароксетин - мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Лекарствени продукти повлияващи времето за преминаване през стомашно-чревния тракт могат да засегнат абсорбцията на палиперидон, напр. метоклопрамид.

Съпътстваща употреба на INVEGA с рисперидон

Не се препоръчва съпътстваща употреба на INVEGA с перорален рисперидон, тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон и едновременното им прилагане може да доведе до адитивна експозиция на палиперидон.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Палиперидон няма тератогенен ефект при изпитвания с животни, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Използването на антипсихотици по време на последния триместър от бременността води до дълготрайни, но обратими неврологични нарушения от екстрапирамиден характер при кърмачета. INVEGA не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако по време на бременността трябва да се спре, това не трябва да става изведнъж.

Приложен в терапевтични дози на кърмещи жени, палиперидон се екскретира в кърмата в такава степен, при която е вероятно да има ефект върху кърмачето. INVEGA не трябва да се дава при кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението. Поради това, на пациентите трябва да се препоръча да не шофират и работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към INVEGA.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при клиничните проучвания са главоболие, тахикардия, акатизия, синусова тахикардия, екстрапирамидни нарушения, сънливост, замайване, седация, тремор, хипертония, дистония, ортостатична хипотония и сухота в устата.

НЛР, които изглежда са доза-зависими, включват повишаване на теллото, главоболие, повишена саливация, повръщане, дискинезия, акатизия, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертония и паркинсонизъм.

Следват всички НЛР, които се съобщават при пациенти, лекувани с INVEGA при клинични проучвания. Използват се следните термини за честотата: *много често* ($\geq 1/10$), *често* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечесто* ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), и *много редки* ($< 1/10\ 000$).

Системо-органна класификация	Нежелана лекарствена реакция		
	Честота		
	Много често	Често	Нечесто
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит
Психични нарушения			Кошмари
Нарушения на нервната система	Главоболие	Акатизия, замайване, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертонус, паркинсонизъм, седация, сънливост, тремор	Постурална сънливост, дискинезия, гърчове Grand mal, синкоп
Нарушения на очите			Окулогирация
Сърдечни нарушения		AV блок I степен, брадикардия, бедрен блок, синусова тахикардия, тахикардия	Палпитации, синусова аритмия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотония, исхемия
Стомашно-чревни нарушения		Болка в горната част на корема, сухост в устата, хиперсекреция на слюнка, повръщане	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите			Мускулна ригидност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Аменорея, секрет от гърдите, еректилна дисфункция, галакторея, гинекомастия, нередовна менструация
Общи нарушения		Астения, умора	Отоци
Изследвания		Увеличаване на теглото	Патологична електрокардиограма

Палиперидон е активен метаболит на рисперидон. По-долу са изброени допълнителни НЛР, съобщени при употребата на рисперидон.

Системо-органна класификация	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Акродерматит, бронхит, бронхопневмония, целулит, цистит, инфекция на ухото, инфекция на окото, инфлуенца, локализирана инфекция, назофарингит, онихомикоза, възпаление на средното ухо, хронично възпаление на средното ухо, фарингит, пневмония, инфекция на дихателните пътища, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и	Анемия, гранулоцитопения, неутропения, тромбоцитопения

лимфната система	
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	Хиперпролактинемия, неправилна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, намален апетит, диабетна кетоацидоза, полидипсия
Психични нарушения	Ажитация, аноргазмия, тревожност, изравнен афект, обърканост, безсъние, намалено либидо, апатия, мания, прекъсване на съня, нервност, безпокойство, нарушение в съня
Нарушения на нервната система	Акинезия, нарушение на равновесието, брадикинезия, церебрална исхемия, цереброваскуларни инциденти, цереброваскуларни нарушения, ригидност, проявена като т.нар. „феномен на зъбчато колело”, конвулсии, нарушена координация, потиснато съзнание, диабетна кома, нарушено внимание, хиперсаливация, дизартрия, хиперсомния, хипоастезия, хипокинезия, летаргия, загуба на съзнание, масковидно лице, нарушени движения, неволеви мускулни контракции, невролептичен малигнен синдром, паркинсонов тремор, нарушения в говора, тардивна дискинезия, преходна исхемична атака, липса на реакция при стимулиране
Нарушения на очите	Конюнктивит, сухи очи, очен секрет, нистагъм, подуване на очите, крусти на клепача, подуване на клепача, глаукома, повишено сълезотечение, хиперемия на очите, фотофобия, замъглено виждане, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта	Болки в ушите, шум в ушите
Сърдечни нарушения	Предсърдни фибрилации, атриовентрикуларен блок
Съдови нарушения	Червенина
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, дисфония, диспнея, епистаксис, хипервентилация, назална конгестия, назален оток, фаринго-ларингеална болка, аспирационна пневмония, продуктивна кашлица, белодробна конгестия, хрипове, респираторни нарушения, конгестия на респираторния тракт, ринорея, конгестия на синусите, сънна апнея, хриптене
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, стомашна болка, липса на слюнка, възпаление на устните, запек, диария, диспепсия, дисфагия, фекална инконтиненция, фекалом, гастрит, чревна обструкция, подуване на устните, гадене, стомашен дискомфорт
Хепато-билиарни нарушения	Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне, ангионевротичен едем, пърхот, суха кожа, зачервяване, хиперкератоза, сърбеж, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, себороичен дерматит, промяна в цвета на кожата, нарушения на кожата, кожни лезии
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болки в гърба, скованост в ставите, мускулни спазми, мускулни потрепвания, мускулна слабост, мускулно-скелетни гръдни болки, мускулно-скелетна скованост, миалгия, болки във врата, болки в крайниците, неправилна поза, рабдомиолиза, тортиколис
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия, енурезис, полакиурия, уринарна инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Уголемяване на гърдите, нарушена еякулация, липса на еякулация, нарушена менструация, приапизъм, ретроградна еякулация, сексуална дисфункция, вагинално течение

Общи нарушения	Нежелана лекарствена реакция, дискомфорт в гърдите, болка в гърдите, студени тръпки, дискомфорт, синдром на отнемане на лекарството, оток на лицето, необичайно усещане, нарушена походка, генерализиран оток, грипозно заболяване, неразположение, отоци на глезените, студени крайници, оток при натиск, треска, мудност, жажда
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена кръвна креатин фосфокиназа, повишена кръвна глюкоза, понижено кръвно налягане, повишен пролактин в кръвта, понижена телесна температура, повишена телесна температура, удължаване на QT в електрокардиограмата, повишен брой еозинофили, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, учестен сърдечен ритъм, повишени трансминази, понижен брой бели кръвни клетки

Старческа възраст

При едно проучване, проведено при пациенти с шизофрения в старческа възраст, профилът на безопасност е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти в останалите възрастови групи. INVEGA не е проучен при пациенти в старческа възраст с деменция. При клинични проучвания с някои други атипични антипсихотици се съобщава за повишен риск от смърт и сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.4).

Данни от особен интерес за терапевтичния клас

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС). При клинични проучвания не е наблюдавана разлика между плацебо и INVEGA в дози 3 и 6 mg. ЕПС, които са свързани с дозата, са наблюдавани при двете по-високи дози INVEGA (9 и 12 mg). ЕПС включват сборен анализ на следните термини: дискинезия, дистония, хиперкинезия, паркинсонизъм и тремор.

Покачване на тегло. При клинични проучвания са сравнени групи пациенти, които отговарят на критериите за напълняване - увеличаване на телесното тегло с $\geq 7\%$. Установена е сходна честота на напълняване при пациенти приемащи INVEGA 3 mg и 6 mg, сравнени с тези на плацебо и по-голяма честота при пациентите лекувани с INVEGA 9 mg и 12 mg.

Лабораторни изследвания: Серумен пролактин. При клинични проучвания на INVEGA е наблюдавана медиана на повишаване на серумния пролактин при 67% от пациентите, докато потенциално свързаните с пролактин нежелани събития, (напр. аменорея, галакторея, гинекомастия) са съобщавани при 2% от пациентите. Максималното средно увеличение на концентрацията на серумния пролактин обикновено се наблюдава на 15-ия ден от лечението, но остава над изходното ниво и в крайната точка на проучването.

Ефекти за терапевтичния клас

Удължаване на QT интервала, вентрикуларни аритмии (вентрикуларни фибрилации, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен блок и Torsade de pointes могат да възникнат при антипсихотиците.

4.9 Предозиране

По принцип, очакваните симптоми и признаци на предозиране се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония, удължаване на QT- интервала и екстрапирамидни симптоми. В случай на остро предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети различни лекарства.

Когато се преценяват терапевтичните нужди и периода за възстановяване, трябва да се има предвид естеството на лекарството, който е с удължено освобождаване. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да се приложат общи поддържащи мерки. Трябва да се осигурят и поддържат свободни дихателни пътища, насищане с кислород и вентилиране. Трябва да

започне незабавно наблюдение на сърдечно-съдовата система, което да включва продължително електрокардиографско мониториране за евентуална аритмия. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да бъдат лекувани със съответните мерки, като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. Трябва да се обмисли стомашна промивка (след интубация, ако пациентът е в безсъзнание) и прилагането на активен въглен с лаксативи. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да бъдат приложени антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици АТС код: N05AX13

INVEGA съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие

Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва здраво със серотонинергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Палиперидон блокира също алфа 1-адренергичните рецептори и в по-слаба степен H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-)-енантиомерите на палиперидона са количествено и качествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки че палиперидон е мощен D₂-антагонист, поради което се смята, че той овладява позитивните симптоми при шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и по-слабо намалява моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Преобладаващият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали потенциала на палиперидон да причинява екстрапирамидни странични ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

Ефикасността на INVEGA е установена в три многоцентрови, плацебо-контролирани, двойно-слепи 6-седмични проучвания при пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Дозите INVEGA, които варират в трите проучвания, са от 3 до 15 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка за ефикасност е намаление на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS), както е показано на следващата таблица. Всички изследвани дози INVEGA показват разлика от плацебо на четвъртия ден ($p < 0,05$). Предварително определените вторични крайни точки включват скалата за Лична и социална активност (PSP) и скалата за Общо клинично впечатление - Тежест (CGI-S). Във всички три проучвания INVEGA превъзхожда плацебо, оценен с PSP и CGI-S.

Общ скор от Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) при шизофрения – промяна от изходно ниво до крайна точка - LOCF за изпитвания R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, и R076477-SCH-305: *Intent-to-Treat* анализ

	Плацебо	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Средно изходно ниво (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Средна промяна (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-стойност (спрямо плацебо)			<0,001	<0,001	<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Средно изходно ниво (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Средна промяна (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-стойност (спрямо плацебо)			0,006		<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Средно изходно ниво (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Средна промяна (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-стойност (спрямо плацебо)		<0,001		<0,001	
Разлика от LS средно(SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Забележка: Отрицателната промяна в скората означава подобрене. И в трите проучвания е включена активна контрола (оланзапин в доза 10 mg). LOCF = последно проведено пренесено наблюдение. Използвана е версия 1-7 на PANSS. Доза от 15 mg също е включена в Изпитване R076477-SCH-305, но резултатите не са представени, тъй като това е над максимално препоръчаната дневна доза от 12 mg.

При дългосрочните проучвания, предназначени да оценят поддържащия ефект, INVEGA е значимо по-ефективен от плацебо при поддържане контрола над симптомите и при отлагане във времето на рецидив при шизофрения. След като са лекувани в остър епизод в продължение на 6 седмици и са стабилизирани за период от допълнителни 8 седмици с INVEGA (дозите са варирали от 3 до 15 mg веднъж дневно), пациентите са рандомизирани по двойно-сляп начин да продължат или с INVEGA, или с плацебо, докато получат рецидив на симптомите на шизофрения. Това проучване, преустановено по-рано по причини касаещи ефикасността, показва значимо по-дълъг период до рецидив при пациентите, лекувани с INVEGA, отколкото при тези с плацебо (p=0,0053).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палиперидон след прилагането на INVEGA е пропорционална на дозата в препоръчвания клиничен дозов интервал (3 до 12 mg).

Абсорбция

След еднократна доза, INVEGA показва постепенно нарастваща степен на освобождаване, което позволява плазмената концентрация на палиперидон устойчиво да нараства до достигане на пикова плазмена концентрация (C_{max}) приблизително 24 часа след прием. При прилагане на INVEGA веднъж дневно, стационарни концентрации на палиперидон се достигат на 4-5-и ден от началото на приложението при повечето пациентите.

Палиперидон е активния метаболит на рисперидон. Характеристиките на освобождаване на INVEGA водят до минимални флукуации между пиковите и най-ниските концентрации в

сравнение с тези, наблюдавани при рисперидон с незабавно освобождаване (индекс на флукутация 38 % срещу 125 %).

Абсолютната перорална бионаличност на палиперидон след прилагане на INVEGA е 28 % (90 % CI от 23 %-33 %).

Прилагането на таблетки палиперидон с удължено освобождаване със стандартна богата на мазнини/високо калорична храна повишава C_{max} и AUC на палиперидон с 50 до 60 % в сравнение с приема на гладно.

Разпределение

Палиперидон се разпределя бързо. Привидният обем на разпределение е 487 l. Свързването на палиперидон с плазмените протеини е 74%. Той се свързва основно с α_1 -киселия гликопротеин и с албумина.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагането на еднократна перорална доза 1 mg ¹⁴C-палиперидон с незабавно освобождаване 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва, че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11 % във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5 % от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* изследванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Ът на Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA при бързи и бавни CYP2D6 метаболитатори. *In vitro* изследвания при човешки чернодробни микросоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболитирани от цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Терминалният елиминационен полуживот на палиперидон е около 23 часа.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е P-gp субстрат и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. *In vivo* данни не са налични и клиничната значимост е неизвестна.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. При едно проучване при хора с умерено увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави пациенти. Няма данни при пациенти с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C).

Бъбречно увреждане

Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на бъбречната функция. Клирънсът на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция 32% при леко (CrCl = 50 до < 80 ml/min), 64% при средно (CrCl = 30 до < 50 ml/min) и 71% при тежко (CrCl = < 30 ml/min) увреждане на бъбреците. Средният терминален елиминационен полуживот на палиперидон е съответно 24, 40, и 51 часа при хора с леко, умерено и тежко увреждане на бъбреците, сравнено с 23 часа при хора с нормална бъбречна функция (CrCl \geq 80 ml/min).

Старческа възраст

Данните от фармакокинетично изпитване при хора в старческа възраст (\geq 65 години, n = 26) показват, че привидният клирънс при стационарно състояние на палиперидон след прилагане на INVEGA е бил с 20% по-нисък в сравнение с този при възрастни пациенти (18-45 години, n = 28). Въпреки това фармакокинетичния популационен анализ, включващ пациенти с шизофрения, след корекция за свързаното с възрастта намаление на CrCl, не показва забележим ефект на възрастта.

Раса

Фармакокинетичният популационен анализ не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на INVEGA.

Пол

Привидният клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA е приблизително 19% по-нисък при жените в сравнение с този при мъжете. Разликата до голяма степен се обяснява с разликата между по-малката телесна маса и креатининовия клирънс при жените в сравнение с тези при мъжете.

Тютюнопушене

Въз основа на изследвания *in vitro* с използване на чернодробни ензими от човек е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2; следователно тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидона. Популационният фармакокинетичен анализ показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разликата да е от клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно прилагане на палиперидон при плъхове и кучета, показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медиирани ефекти върху гръдните жлези и гениталиите. Палиперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания на репродуктивността при плъхове на рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху теглото при раждане и върху преживяемостта на потомството. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и двигателното развитие на при потомството. Палиперидон не е бил генотоксичен при батерия от тестове. При изпитвания за канцерогенен ефект на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), аденоми на панкреаса (при плъхове) и аденоми на гръдната жлеза (и при двата вида). Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и с хиперпролактинемията. Връзката между данните за тези тумори при гризачи спрямо риска при хора е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За таблетката от 9 mg:

Ядро на обвитата таблетка:

Полиетилен оксид 200К

Натриев хлорид

Повидон (К29-32)

Стеаринова киселина

Бутил хидрокситолуен Е321

Полиетилен оксид 7000К

Железен оксид (червен) Е172

Железен оксид (черен) Е172

Хидроксиетил целулоза

Полиетилен гликол 3350

Целулозен ацетат

Цветна обвивка:

Хипермелоза

Титанов диоксид E171
Полиетилен гликол 400
Железен оксид (червен) 172
Карнаубски восък

Печатно мастило:

Железен оксид (черен) E172
Пропилен гликол
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Блистери: Да не се съхранява над 30°C. Да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки:

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена за отваряне от деца полипропиленова капачка с индукционно запечатване. Всяка бутилка съдържа две торбички със сушилител силика гел (силиконов диоксид) по 1 g (торбичката е от одобрен за хранителни опаковки полиетилен).

Опаковки от 30 и 350 таблетки с удължено освобождаване.

Блистери:

- Поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Бял поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Ориентиран полиамид (OPA)-алуминий-поливинил хлорид (PVC)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 12 mg палиперидон (*paliperidone*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Трипслоини продълговати бели таблетки с цилиндрична форма (с форма на капсула) с отпечатано "PAL 12".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INVEGA е показан за лечение на шизофрения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

INVEGA е за перорално приложение. Препоръчаната доза INVEGA е 6 mg веднъж дневно, приложена сутрин. Приемът на INVEGA трябва да се уеднакви по отношение приема на храна (вж. точка 5.2). Пациентът трябва да бъде инструктиран винаги да взема INVEGA на гладно или заедно със закуската, но да не преминава от прием на гладно към прием след храна. Не се изисква титриране на първоначалната доза. Някои пациенти могат да имат полза от по-високи или по-ниски дози в препоръчвания диапазон от 3 до 12 mg веднъж дневно. Адаптиране на дозата, ако е показано, трябва да се направи само след клинична преоценка.

Таблетките INVEGA трябва да се поглъщат цели с помощта на течности и не трябва да се дъвчат, делят или разтрошават. Активното вещество се намира вътре в обвивка, която не се абсорбира и е предназначена да освобождава активното вещество с контролирана скорост. Обвивката на таблетката, заедно с неразтворимите съставки на ядрото се елиминират от тялото; пациентите не трябва да се тревожат, ако понякога забележат в изпражненията си нещо, което изглежда като таблетка.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на черния дроб. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с тежко увреждане на черния дроб, препоръчва се повишено внимание при такива пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане

За пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min), препоръчаната първоначална доза е 3 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена на база на клиничния отговор и поносимостта.

За пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до < 50 ml/min), препоръчаната доза INVEGA е 3 mg веднъж дневно. За пациенти с тежко бъбречно увреждане

(креатининов клирънс ≥ 10 до < 30 ml/min), препоръчаната първоначална доза INVEGA е 3 mg през ден, която може да бъде повишена до 3 mg веднъж дневно след клинична преоценка. Тъй като INVEGA не е изпитван при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min, употребата му не се препоръчва при такива пациенти.

Старческа възраст

Дозите, препоръчвани при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (≥ 80 ml/min) са същите както при възрастни с нормална бъбречна функция. Все пак, възможно е пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, при което е необходимо дозата да се адаптира според състоянието на тяхната бъбречна функция (вж. по-горе Пациенти с увреждане на бъбреците). INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция с рискови фактори за инсулт (вж. точка 4.4).

Деца

Безопасността и ефективността на INVEGA при пациенти < 18 годишна възраст не са изпитвани. Няма опит при деца.

Други специални популации

Не се препоръчва адаптиране на дозата INVEGA въз основа на пол, раса или разделение на пушачи/непушачи. (За бременни жени и кърмачки вж. точка 4.6)

Превключване към други антипсихотични лекарствени продукти

Няма систематично събрани данни, които да се отнасят специално за пациенти, преминаващи от INVEGA към други антипсихотични лекарствени продукти. Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти, необходимо е наблюдение от клиницист, когато от медицинска гледна точка се счита обосновано да се премине на лечение с друг антипсихотичен продукт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, рисперидон или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

QT интервал

Както и при другите антипсихотици, трябва да се подхожда с повишено внимание, когато INVEGA се предписва на пациенти със сърдечно-съдови заболявания, за които се знае или които имат фамилна анамнеза за удължен QT интервал, и при съпътстваща употреба с други лекарства, за които се смята, че удължават QT интервала.

Невролептичен малигнен синдром

Съобщавани са случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа, в следствие на прием на антипсихотици, включително палиперидон. Допълнителните клинични признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако някой пациент развие признаци или симптоми, които са показателни за НМС, всички антипсихотици, включително INVEGA, трябва да бъдат спрени.

Тардивна дискинезия

Лекарствата, които са антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или на лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия трябва да се обсъди спирането на всички антипсихотици, включително на INVEGA.

Хипергликемия

В клиничните изпитвания на INVEGA се съобщава за редки случаи на нежелани реакции, свързани с глюкоза, напр. повишение нивото на кръвната захар. Както и при другите антипсихотици, препоръчително е подходящо клинично мониториране на пациенти с диабет и на пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Ортостатична хипотония

Палиперидон може да предизвика ортостатична хипотония при някои пациенти поради блокиране на алфа-рецепторите. Въз основа на сборни данни от три плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза INVEGA (3, 6, 9, и 12 mg), за ортостатична хипотония се съобщава при 2,5 % от пациентите, лекувани с INVEGA, в сравнение с 0,8 % при пациентите, лекувани с плацебо. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със известни сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. обезводняване или хиповолемия).

Гърчове

INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг.

Възможност за стомашно-чревна обструкция

Тъй като таблетката INVEGA не променя формата си и видимо не се променя в стомашно-чревния тракт, по принцип INVEGA не трябва да се прилага на пациенти със съществуващо отпреди тежко стеснение на стомашно-чревния тракт (патологично или ятрогенно) или на пациенти с дисфагия, или със значимо затруднение при преглъщане на таблетки. Рядко се съобщава за симптоми на обструкция при пациенти, за които се знае, че имат стриктури, във връзка с приемането на лекарства с контролирано освобождаване, които не променят формата си. Поради модела на контролирано освобождаване на лекарствената форма, INVEGA трябва да се използва само при пациенти, които могат да преглътнат таблетката цяла.

Състояния с намалено време за пасаж през стомашно-чревния тракт

Състояния водещи до по-кратко време на стомашно-чревен пасаж, напр. заболявания свързани с тежка хронична диария, могат да доведат до намалена абсорбция на палиперидон.

Увреждане на бъбреците

При пациенти с увреждане на бъбреците плазмените концентрации на палиперидон са повишени, следователно може да е необходимо адаптиране на дозата при някои от тях (вж. точка 4.2 и 5.2). Няма данни за пациентите с креатининов клирънс под 10 ml/min. Палиперидон не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min.

Увреждане на черния дроб

Няма данни при пациентите с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция

INVEGA не е изпитван при пациенти в старческа възраст с деменция. Следователно, до получаване на данни, които показват друго, опитът с рисперидон се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност

В мета анализ на 17 контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, са имали повишен риск от смъртност в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Смъртността при тези лекувани с рисперидон е 4 % спрямо 3,1 % при плацебо.

Мозъчно-съдови нежелани реакции

Наблюдава се приблизително трикратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции при рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен. INVEGA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Болест на Parkinson и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва внимателно да преценят риска спрямо ползата, когато предписват антипсихотични лекарствени продукти, включително INVEGA, на пациенти с болест на Parkinson или с деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на тази повишена чувствителност може да включват обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидна симптоматика.

Приапизъм

Има съобщени случаи на приапизъм при лекарства блокиращи алфа-адренергичните рецепторите. Въпреки че в клиничните изпитвания с INVEGA не се съобщава за случаи на приапизъм, палиперидон има същата фармакологична активност и следователно може да бъде свързан с такъв риск.

Регулиране на телесната температура

Антипсихотичните лекарства имат свойството да нарушават способността на организма да намалява телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато INVEGA се предписва на пациенти, изложени на условия, допринасящи за повишение на телесната температура, напр. усилен физически упражнения, излагане на прекомерна горещина, и които получават съпътстваща терапия с антихолинергично действие, или са дехидратирани.

Антиеметичен ефект

При предклиничните изпитвания на палиперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се прояви при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране на определени лекарства или на състояния като чревна обструкция, синдром на Reye, или мозъчен тумор.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание, когато се предписва INVEGA с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, напр. клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлокин).

Потенциал на INVEGA да повлиява други лекарства

Не се очаква палиперидон да предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от цитохром P-450 изоензимите.

Като се има предвид основният ефект на палиперидон върху ЦНС (вж. точка 4.8), INVEGA трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които действат върху централната нервна система напр. анксиолитици, повечето антипсихотици, сънотворни, опиати и др. или с алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и на другите допаминови агонисти. Ако се смята, че тази комбинация е необходима, особено в крайния стадий на болестта на Parkinson, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала на INVEGA да предизвиква ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), при прилагането му заедно с други терапевтични средства, които също имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти, може да се наблюдава адитивен ефект.

Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се комбинира с други лекарства, за които се знае, че понижават прага на гърчовете (напр. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или SSRIs, трамадол, мефлокин и др.)

Потенциал на други лекарства да повлияват INVEGA

Изследвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но нито *in vitro*, нито *in vivo* има показания, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Съпътстващо приложение на INVEGA с пароксетин - мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Лекарствени продукти повлияващи времето за преминаване през стомашно-чревния тракт могат да засегнат абсорбцията на палиперидон, напр. метоклопрамид.

Съпътстваща употреба на INVEGA с рисперидон

Не се препоръчва съпътстваща употреба на INVEGA с перорален рисперидон, тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон и едновременното им прилагане може да доведе до адитивна експозиция на палиперидон.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Палиперидон няма тератогенен ефект при изпитвания с животни, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Използването на антипсихотици по време на последния триместър от бременността води до дълготрайни, но обратими неврологични нарушения от екстрапирамиден характер при кърмачета. INVEGA не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако по време на бременността трябва да се спре, това не трябва да става изведнъж.

Приложен в терапевтични дози на кърмещи жени, палиперидон се екскретира в кърмата в такава степен, при която е вероятно да има ефект върху кърмачето. INVEGA не трябва да се дава при кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението. Поради това, на пациентите трябва да се препоръча да не шофират и работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към INVEGA.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при клиничните проучвания са главоболие, тахикардия, акатизия, синусова тахикардия, екстрапирамидни нарушения, сънливост, замайване, седация, тремор, хипертония, дистония, ортостатична хипотония и сухота в устата.

НЛР, които изглежда са доза-зависими, включват повишаване на теллото, главоболие, повишена саливация, повръщане, дискинезия, акатизия, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертония и паркинсонизъм.

Следват всички НЛР, които се съобщават при пациенти, лекувани с INVEGA при клинични проучвания. Използват се следните термини за честотата: *много често* ($\geq 1/10$), *често* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечесто* ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), и *много редки* ($< 1/10\ 000$).

Системо-органна класификация	Нежелана лекарствена реакция		
	Честота		
	Много често	Често	Нечесто
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит
Психични нарушения			Кошмари
Нарушения на нервната система	Главоболие	Акатизия, замайване, дистония, екстрапирамидни нарушения, хипертонус, паркинсонизъм, седация, сънливост, тремор	Постурална сънливост, дискинезия, гърчове Grand mal, синкоп
Нарушения на очите			Окулогирация
Сърдечни нарушения		AV блок I степен, брадикардия, бедрен блок, синусова тахикардия, тахикардия	Палпитации, синусова аритмия
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония	Хипотония, исхемия
Стомашно-чревни нарушения		Болка в горната част на корема, сухост в устата, хиперсекреция на слюнка, повръщане	
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите			Мускулна ригидност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Аменорея, секрет от гърдите, еректилна дисфункция, галакторея, гинекомастия, нередовна менструация
Общи нарушения		Астения, умора	Отоци
Изследвания		Увеличаване на теглото	Патологична електрокардиограма

Палиперидон е активен метаболит на рисперидон. По-долу са изброени допълнителни НЛР, съобщени при употребата на рисперидон.

Системо-органна класификация	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Акродерматит, бронхит, бронхопневмония, целулит, цистит, инфекция на ухото, инфекция на окото, инфлуенца, локализирана инфекция, назофарингит, онихомикоза, възпаление на средното ухо, хронично възпаление на средното ухо, фарингит, пневмония, инфекция на дихателните пътища, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и	Анемия, гранулоцитопения, неутропения, тромбоцитопения

лимфната система	
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	Хиперпролактинемия, неправилна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, намален апетит, диабетна кетоацидоза, полидипсия
Психични нарушения	Ажитация, аноргазмия, тревожност, изравнен афект, обърканост, безсъние, намалено либидо, апатия, мания, прекъсване на съня, нервност, безпокойство, нарушение в съня
Нарушения на нервната система	Акинезия, нарушение на равновесието, брадикинезия, церебрална исхемия, цереброваскуларни инциденти, цереброваскуларни нарушения, ригидност, проявена като т.нар. „феномен на зъбчато колело”, конвулсии, нарушена координация, потиснато съзнание, диабетна кома, нарушено внимание, хиперсаливация, дизартрия, хиперсомния, хипоастезия, хипокинезия, летаргия, загуба на съзнание, масковидно лице, нарушени движения, неволеви мускулни контракции, невролептичен малигнен синдром, паркинсонов тремор, нарушения в говора, тардивна дискинезия, преходна исхемична атака, липса на реакция при стимулиране
Нарушения на очите	Конюнктивит, сухи очи, очен секрет, нистагъм, подуване на очите, крусти на клепача, подуване на клепача, глаукома, повишено сълезотечение, хиперемия на очите, фотофобия, замъглено виждане, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта	Болки в ушите, шум в ушите
Сърдечни нарушения	Предсърдни фибрилации, атриовентрикуларен блок
Съдови нарушения	Червенина
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, дисфония, диспнея, епистаксис, хипервентилация, назална конгестия, назален оток, фаринго-ларингеална болка, аспирационна пневмония, продуктивна кашлица, белодробна конгестия, хрипове, респираторни нарушения, конгестия на респираторния тракт, ринорея, конгестия на синусите, сънна апнея, хриптене
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, стомашна болка, липса на слюнка, възпаление на устните, запек, диария, диспепсия, дисфагия, фекална инконтиненция, фекалом, гастрит, чревна обструкция, подуване на устните, гадене, стомашен дискомфорт
Хепато-билиарни нарушения	Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне, ангионевротичен едем, пърхот, суха кожа, зачервяване, хиперкератоза, сърбеж, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, себороичен дерматит, промяна в цвета на кожата, нарушения на кожата, кожни лезии
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болки в гърба, скованост в ставите, мускулни спазми, мускулни потрепвания, мускулна слабост, мускулно-скелетни гръдни болки, мускулно-скелетна скованост, миалгия, болки във врата, болки в крайниците, неправилна поза, рабдомиолиза, тортиколис
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия, енурезис, полакиурия, уринарна инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Уголемяване на гърдите, нарушена еякулация, липса на еякулация, нарушена менструация, приапизъм, ретроградна еякулация, сексуална дисфункция, вагинално течение

Общи нарушения	Нежелана лекарствена реакция, дискомфорт в гърдите, болка в гърдите, студени тръпки, дискомфорт, синдром на отнемане на лекарството, оток на лицето, необичайно усещане, нарушена походка, генерализиран оток, грипозно заболяване, неразположение, отоци на глезените, студени крайници, оток при натиск, треска, мудност, жажда
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена кръвна креатин фосфокиназа, повишена кръвна глюкоза, понижено кръвно налягане, повишен пролактин в кръвта, понижена телесна температура, повишена телесна температура, удължаване на QT в електрокардиограмата, повишен брой еозинофили, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, учестен сърдечен ритъм, повишени трансминази, понижен брой бели кръвни клетки

Старческа възраст

При едно проучване, проведено при пациенти с шизофрения в старческа възраст, профилът на безопасност е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти в останалите възрастови групи. INVEGA не е проучен при пациенти в старческа възраст с деменция. При клинични проучвания с някои други атипични антипсихотици се съобщава за повишен риск от смърт и сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.4).

Данни от особен интерес за терапевтичния клас

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС). При клинични проучвания не е наблюдавана разлика между плацебо и INVEGA в дози 3 и 6 mg. ЕПС, които са свързани с дозата, са наблюдавани при двете по-високи дози INVEGA (9 и 12 mg). ЕПС включват сборен анализ на следните термини: дискинезия, дистония, хиперкинезия, паркинсонизъм и тремор.

Покачване на тегло. При клинични проучвания са сравнени групи пациенти, които отговарят на критериите за напълняване - увеличаване на телесното тегло с $\geq 7\%$. Установена е сходна честота на напълняване при пациенти приемащи INVEGA 3 mg и 6 mg, сравнени с тези на плацебо и по-голяма честота при пациентите лекувани с INVEGA 9 mg и 12 mg.

Лабораторни изследвания: Серумен пролактин. При клинични проучвания на INVEGA е наблюдавана медиана на повишаване на серумния пролактин при 67% от пациентите, докато потенциално свързаните с пролактин нежелани събития, (напр. аменорея, галакторея, гинекомастия) са съобщавани при 2% от пациентите. Максималното средно увеличение на концентрацията на серумния пролактин обикновено се наблюдава на 15-ия ден от лечението, но остава над изходното ниво и в крайната точка на проучването.

Ефекти за терапевтичния клас

Удължаване на QT интервала, вентрикуларни аритмии (вентрикуларни фибрилации, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен блок и Torsade de pointes могат да възникнат при антипсихотиците.

4.9 Предозиране

По принцип, очакваните симптоми и признаци на предозиране се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония, удължаване на QT- интервала и екстрапирамидни симптоми. В случай на остро предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети различни лекарства.

Когато се преценяват терапевтичните нужди и периода за възстановяване, трябва да се има предвид естеството на лекарството, който е с удължено освобождаване. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да се приложат общи поддържащи мерки. Трябва да се осигурят и поддържат свободни дихателни пътища, насищане с кислород и вентилиране. Трябва да

започне незабавно наблюдение на сърдечно-съдовата система, което да включва продължително електрокардиографско мониториране за евентуална аритмия. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да бъдат лекувани със съответните мерки, като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. Трябва да се обмисли стомашна промивка (след интубация, ако пациентът е в безсъзнание) и прилагането на активен въглен с лаксативи. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да бъдат приложени антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици АТС код: N05AX13

INVEGA съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие

Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва здраво със серотонинергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Палиперидон блокира също алфа 1-адренергичните рецептори и в по-слаба степен H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-)-енантиомерите на палиперидона са количествено и качествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки че палиперидон е мощен D₂-антагонист, поради което се смята, че той овладява позитивните симптоми при шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и по-слабо намалява моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Преобладаващият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали потенциала на палиперидон да причинява екстрапирамидни странични ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност

Ефикасността на INVEGA е установена в три многоцентрови, плацебо-контролирани, двойно-слепи 6-седмични проучвания при пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Дозите INVEGA, които варират в трите проучвания, са от 3 до 15 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка за ефикасност е намаление на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS), както е показано на следващата таблица. Всички изследвани дози INVEGA показват разлика от плацебо на четвъртия ден ($p < 0,05$). Предварително определените вторични крайни точки включват скалата за Лична и социална активност (PSP) и скалата за Общо клинично впечатление - Тежест (CGI-S). Във всички три проучвания INVEGA превъзхожда плацебо, оценен с PSP и CGI-S.

Общ скор от Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) при шизофрения – промяна от изходно ниво до крайна точка - LOCF за изпитвания R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, и R076477-SCH-305: *Intent-to-Treat* анализ

	Плацебо	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Средно изходно ниво (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Средна промяна (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-стойност (спрямо плацебо)			<0,001	<0,001	<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Средно изходно ниво (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Средна промяна (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-стойност (спрямо плацебо)			0,006		<0,001
Разлика от LS средно (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Средно изходно ниво (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Средна промяна (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-стойност (спрямо плацебо)		<0,001		<0,001	
Разлика от LS средно(SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Забележка: Отрицателната промяна в скората означава подобрене. И в трите проучвания е включена активна контрола (оланзапин в доза 10 mg). LOCF = последно проведено пренесено наблюдение. Използвана е версия 1-7 на PANSS. Доза от 15 mg също е включена в Изпитване R076477-SCH-305, но резултатите не са представени, тъй като това е над максимално препоръчаната дневна доза от 12 mg.

При дългосрочните проучвания, предназначени да оценят поддържащия ефект, INVEGA е значимо по-ефективен от плацебо при поддържане контрола над симптомите и при отлагане във времето на рецидив при шизофрения. След като са лекувани в остър епизод в продължение на 6 седмици и са стабилизирани за период от допълнителни 8 седмици с INVEGA (дозите са варирали от 3 до 15 mg веднъж дневно), пациентите са рандомизирани по двойно-сляп начин да продължат или с INVEGA, или с плацебо, докато получат рецидив на симптомите на шизофрения. Това проучване, преустановено по-рано по причини касаещи ефикасността, показва значимо по-дълъг период до рецидив при пациентите, лекувани с INVEGA, отколкото при тези с плацебо (p=0,0053).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палиперидон след прилагането на INVEGA е пропорционална на дозата в препоръчвания клиничен дозов интервал (3 до 12 mg).

Абсорбция

След еднократна доза, INVEGA показва постепенно нарастваща степен на освобождаване, което позволява плазмената концентрация на палиперидон устойчиво да нараства до достигане на пикова плазмена концентрация (C_{max}) приблизително 24 часа след прием. При прилагане на INVEGA веднъж дневно, стационарни концентрации на палиперидон се достигат на 4-5-и ден от началото на приложението при повечето пациентите.

Палиперидон е активния метаболит на рисперидон. Характеристиките на освобождаване на INVEGA водят до минимални флукуации между пиковите и най-ниските концентрации в

сравнение с тези, наблюдавани при рисперидон с незабавно освобождаване (индекс на флукутация 38 % срещу 125 %).

Абсолютната перорална бионаличност на палиперидон след прилагане на INVEGA е 28 % (90 % CI от 23 %-33 %).

Прилагането на таблетки палиперидон с удължено освобождаване със стандартна богата на мазнини/високо калорична храна повишава C_{max} и AUC на палиперидон с 50 до 60 % в сравнение с приема на гладно.

Разпределение

Палиперидон се разпределя бързо. Привидният обем на разпределение е 487 l. Свързването на палиперидон с плазмените протеини е 74%. Той се свързва основно с α_1 -киселия гликопротеин и с албумина.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагането на еднократна перорална доза 1 mg ¹⁴C-палиперидон с незабавно освобождаване 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва, че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11 % във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5 % от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* изследванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Ът на Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA при бързи и бавни CYP2D6 метаболитатори. *In vitro* изследвания при човешки чернодробни микросоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболитирани от цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Терминалният елиминационен полуживот на палиперидон е около 23 часа.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е P-gp субстрат и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. *In vivo* данни не са налични и клиничната значимост е неизвестна.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. При едно проучване при хора с умерено увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави пациенти. Няма данни при пациенти с тежко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас C).

Бъбречно увреждане

Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на бъбречната функция. Клирънсът на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция 32% при леко (CrCl = 50 до < 80 ml/min), 64% при средно (CrCl = 30 до < 50 ml/min) и 71% при тежко (CrCl = < 30 ml/min) увреждане на бъбреците. Средният терминален елиминационен полуживот на палиперидон е съответно 24, 40, и 51 часа при хора с леко, умерено и тежко увреждане на бъбреците, сравнено с 23 часа при хора с нормална бъбречна функция (CrCl \geq 80 ml/min).

Старческа възраст

Данните от фармакокинетично изпитване при хора в старческа възраст (\geq 65 години, n = 26) показват, че привидният клирънс при стационарно състояние на палиперидон след прилагане на INVEGA е бил с 20% по-нисък в сравнение с този при възрастни пациенти (18-45 години, n = 28). Въпреки това фармакокинетичния популационен анализ, включващ пациенти с шизофрения, след корекция за свързаното с възрастта намаление на CrCl, не показва забележим ефект на възрастта.

Раса

Фармакокинетичният популационен анализ не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на INVEGA.

Пол

Привидният клирънс на палиперидон след прилагане на INVEGA е приблизително 19% по-нисък при жените в сравнение с този при мъжете. Разликата до голяма степен се обяснява с разликата между по-малката телесна маса и креатининовия клирънс при жените в сравнение с тези при мъжете.

Тютюнопушене

Въз основа на изследвания *in vitro* с използване на чернодробни ензими от човек е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2; следователно тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидона. Популационният фармакокинетичен анализ показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разликата да е от клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно прилагане на палиперидон при плъхове и кучета, показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медиирани ефекти върху гръдните жлези и гениталиите. Палиперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания на репродуктивността при плъхове на рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху теглото при раждане и върху преживяемостта на потомството. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и двигателното развитие на при потомството. Палиперидон не е бил генотоксичен при батерия от тестове. При изпитвания за канцерогенен ефект на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), аденоми на панкреаса (при плъхове) и аденоми на гръдната жлеза (и при двата вида). Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и с хиперпролактинемията. Връзката между данните за тези тумори при гризачи спрямо риска при хора е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За таблетката от 12 mg:

Ядро на обвитата таблетка:

Полиетилен оксид 200К

Натриев хлорид

Повидон (К29-32)

Стеаринова киселина

Бутил хидрокситолуен Е321

Полиетилен оксид 7000К

Железен оксид (червен) Е172

Железен оксид (жълт) Е172

Хидроксиетил целулоза

Полиетилен гликол 3350

Целулозен ацетат

Цветна обвивка:

Хипромелоза

Титанов диоксид E171
Полиетилен гликол 400
Железен оксид (жълт) E172
Карнаубски восък

Печатно мастило:

Железен оксид (черен) E172
Пропилен гликол
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Блистери: Да не се съхранява над 30°C. Да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки:

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена за отваряне от деца полипропиленова капачка с индукционно запечатване. Всяка бутилка съдържа две торбички със сушител силика гел (силиконов диоксид) по 1 g (торбичката е от одобрен за хранителни опаковки полиетилен).

Опаковки от 30 и 350 таблетки с удължено освобождаване.

Блистери:

- Поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Бял поливинилхлорид (PVC) ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен (PCTFE)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 30, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Или

- Ориентиран полиамид (OPA)-алуминий-поливинил хлорид (PVC)/алуминий слой, от който таблетката може да бъде избутана.
Опаковки от 28, 49, 56, и 98 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**

- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Италия

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

ПРУ трябва да осигури система за лекарствена безопасност, която да е подходяща и да функционира преди продуктът да бъде пуснат на пазара и за целия период от време, през който продуктът ще бъде в употреба.

Актуализиран План за управление на риска трябва да се предостави според Ръководството на СНМР за Система за управление на риска за лекарствените продукти за употреба в хуманната медицина.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА PVC-PCFTE/АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР (за бял и прозрачен блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

INVEGA 3 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC-PTFE/ALU БЛИСТЕР СЪС 7 и 10 ТАБЛЕТКИ (за бял и прозрачен блистер)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP MM/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОРА-АЛУМИНИЙ-РВС/ АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 3 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
7 ТАБЛЕТКИ ОРА-ALU-PVC/ALU БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. СРОК НА ГОДНОСТ

EXP MM/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНТА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 3 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 3 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА PVC-PCFTE/АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР (за бял и прозрачен блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 6 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

28 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО СА НЕОБХОДИМИ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 6 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC-PTFE/ALU БЛИСТЕР ЗА 7 и 10 ТАБЛЕТКИ (за бял и прозрачен блистер)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP MM/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОРА-АЛУМИНИЙ-РВС/АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 6 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

28 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО СА НЕОБХОДИМИ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 6 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
OPA-ALU-PVC-/ALU БЛИСТЕР ЗА 7 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP MM/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 6 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНТА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА
НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА
ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО СА
НЕОБХОДИМИ**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 6 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 6 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА

ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО СА НЕОБХОДИМИ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА PVC-PCF/E/АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР (за бял и прозрачен блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 9 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

28 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО СА НЕОБХОДИМИ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 9 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC-PVТСЕ/ALU БЛИСТЕР СЪС 7 и 10 ТАБЛЕТКИ (за бял и прозрачен блистер)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОРА-АЛУМИНИЙ-РУС/АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 9 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

28 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА

ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 9 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
OPA-ALU-PVC/ALU БЛИСТЕР СЪС 7 ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 9 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 9 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (-А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 9 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА PVC-PCF/E/АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР (за бял и прозрачен блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 12 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

28 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ИЗВЪН ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 12 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC/-PTCFE/ALU БЛИСТЕРИ СЪС 7 и 10 ТАБЛЕТКИ (за бял и прозрачен блистер)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОРА-АЛУМИНИЙ-РВС /АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 12 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

28 таблетки с удължено освобождаване
49 таблетки с удължено освобождаване
56 таблетки с удължено освобождаване
98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 12 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
OPA-ALU-PVC/ALU БЛИСТЕР СЪС 7 ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (-А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 12 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INVEGA 12 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване
paliperidone

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО (-А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 12 mg палиперидон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И СЪДЪРЖАНИЕ

30 таблетки с удължено освобождаване
350 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетката цяла, не дъвчете, не разделяйте и не разрошавайте
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО Е НЕОБХОДИМО

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия.

12. НОМЕР(-А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

INVEGA 3 mg таблетки с удължено освобождаване
INVEGA 6 mg таблетки с удължено освобождаване
INVEGA 9 mg таблетки с удължено освобождаване
INVEGA 12 mg таблетки с удължено освобождаване
Paliperidone (Палиперидон)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява INVEGA и за какво се използва
2. Преди да приемете INVEGA
3. Как да приемате INVEGA
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на INVEGA
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА INVEGA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

INVEGA принадлежи към групата на антипсихотичните лекарства и се използва за лечение на шизофрения.

Шизофренията е болест със симптоми като чуване на неща, виждане или усещане на неща, които ги няма, погрешни убеждения, необичайна подозрителност, усамотяване, несвързана реч, поведенческо и емоционално изравняване. Хората с това заболяване може също да се чувстват депресирани, тревожни, виновни или напрегнати.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ INVEGA

Не приемайте INVEGA

- ако сте алергичен (свръхчувствителен) към палиперидон, към някоя от останалите съставки на INVEGA или към рисперидон.

Обърнете специално внимание при употребата на INVEGA

- INVEGA не е проучен при пациенти в старческа възраст с деменция. При пациенти в старческа възраст с деменция, които са лекувани с други подобни по вид лекарства, може да има повишен риск от инсулт или смърт. (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции)
 - ако имате болест на Паркинсон или деменция.
 - ако някога Вие била поставяна диагноза за състояние, симптомите на което включват висока температура и скованост на мускулите (също известно като невролептичен малигнен синдром).
 - ако някога сте имали необичайно движение на езика и лицето (тардивна дискинезия).
- Трябва да знаете, че и двете състояния могат да бъдат причинени от този вид лекарства.
- ако имате диабет или сте предразположен към диабет.

- ако имате сърдечно заболяване или получавате лечение за сърдечно заболяване, което може да предизвика ниско кръвно налягане.
- ако имате епилепсия.
- ако имате затруднения при преглъщане, стомашни или чревни нарушения, които намаляват способността за преглъщане и за преминаване на храната чрез нормалните движения на червата.
- ако имате заболяване придружено с диария.
- ако имате намалена бъбречна функция.
- ако имате намалена чернодробна функция.
- ако имате продължителна и/или болезнена ерекция.
- ако трудно контролирате телесната си температура или прегривате.

Ако имате някое от тези състояния, моля уведомете Вашия лекар, тъй като той/тя може да прецени да промени доза Ви или да Ви наблюдава за известно време.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Тъй като INVEGA повлиява предимно мозъка, може да възникне влияние от други лекарства (или алкохол), поради допълнителния им ефект върху функциите на мозъка.

Тъй като INVEGA може да понижи кръвното налягане, трябва да се внимава, когато INVEGA се приема с други лекарства, които понижават кръвното налягане.

INVEGA може да намали ефекта на лекарствата за болест на Паркинсон и за синдрома на неспокойните крака (напр. леводопа).

Прием на INVEGA с храни и напитки

Алкохолът трябва да се избягва, когато се приема INVEGA.

INVEGA трябва да се приема всяка сутрин със или без закуската, но винаги по един и същи начин всеки ден. Не сменяйте приема на INVEGA един ден със закуска, а друг ден без закуска.

Бременност и кърмене

Съобщете на Вашия лекар, ако сте бременна, или смятате, че сте бременна. Не трябва да приемате INVEGA по време на бременност, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Не трябва да кърмите, когато приемате INVEGA.

Шофиране и работа с машини

По време на лечението с INVEGA може да възникнат замаяване и проблеми със зрението (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции). Това следва да се има предвид в случаите, когато се изисква пълно внимание, например при шофиране и работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на INVEGA

Таблетката от 3 mg INVEGA съдържа лактоза, вид захар. Ако сте информиран от лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да вземете този лекарствен продукт. Вие не трябва да приемате таблетката от 3 mg INVEGA, тъй като тя съдържа лактоза. Вие може да приемате таблетките от 6 mg, 9 mg, или 12 mg INVEGA, тъй като те не съдържат лактоза.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ INVEGA

Винаги приемайте INVEGA точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е 6 mg, приети сутрин, но дозата може да бъде увеличена или намалена от лекаря. INVEGA трябва да се приема през устата,

таблетките трябва да се преглъщат цели с вода или с други течности. Те не трябва да се дъвчат, делят или разтрошават.

Активната съставка палиперидон се разтваря, след като веднъж е погълната, а обвивката на таблетката се изхвърля от тялото като отпадъчен материал.

Ако сте приели повече от необходимата доза INVEGA

Свържете се веднага с Вашия лекар. Възможно е да почувствате сънливост, умора, необичайни движения на тялото, затруднение да стоите прав и да ходите, замайване от ниско кръвно налягане и нарушен сърдечен ритъм.

Ако сте пропуснали да приемете INVEGA

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако пропуснете една доза, вземете следващата в деня след пропуснатата доза. Ако пропуснете две или повече дози, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на INVEGA

Ще загубите ефекта от лекарството. Не трябва да спирате това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това, тъй като симптомите Ви могат да се появят отново. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, INVEGA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Рядко може да получите тежка алергична реакция, характеризираща се с треска, подута уста, лице, устни или език, недостиг на въздух, сърбеж, обрив по кожата и понякога спадане на кръвното налягане (означаващо “атафилактична реакция”). Ако това се случи, незабавно потърсете лекарска помощ.

При пациенти в старческа възраст с деменция лекарствата от същата група като INVEGA се свързват с нежелани реакции включващи внезапна слабост или липса на чувствителност на лицето, ръцете или краката, периоди на неясен говор или замъглено виждане. Тези симптоми могат да са свързани с удар. Ако се получи някоя от тези реакции, дори за кратко време, незабавно потърсете лекарска помощ (вижте точка 2, обърнете специално внимание при употреба на INVEGA).

Много често (при 1 или повече пациенти на всеки 10 пациенти) може да се получи главоболие.

Чести нежелани реакции (при повече от 1 на 100 пациенти, но по-малко от 1 на 10 пациенти) може да включват:

- сънливост, чувство на замаяност, неспокойствие, треперене, забавеност на движенията и втвърдяване на мускулите или спазми,
- ускорен сърдечен ритъм, забавен сърдечен ритъм, неритмичен сърдечен ритъм,
- спадане на кръвното налягане при рязко ставане,
- болки в стомаха, сухота в устата, увеличено слюнкоотделяне, гадене (повръщане),
- липса на енергия, умора,
- повишено тегло,
- повишено напрежение в мускулите.

Нечести нежелани реакции (при повече от 1 на 1 000 пациенти, но по-малко от 1 на 100 пациенти) може да включват:

- повишен апетит,
- кошмари,

- чувство на замаяност при ставане, неконтролируеми движения на лицето или тялото, гърчове, прилошаване
- болезнено движение на очите,
- чувство, че сърцето ще изскочи, промени в сърдечния ритъм,
- понижено кръвно налягане, намален кръвоток,
- ригидни мускули,
- отоци по краката или по други места на тялото.

Докато при жените може да се появи секреция на течност или мляко от гърдите, мъжете могат да развият подуване на гърдите. Жените могат да имат липсваща или нередовна менструация. При мъжете може да има затруднения при получаване или задържане на ерекцията.

Нечесто, може да получите промени в електрокардиограмата (т.е. проследяването на електрическата активност на сърце Ви).

Тъй като палиперидон е съединение образуващо се в резултат на разграждането на рисперидон в човешкото тяло, възможните нежелани реакции, които могат да възникнат при прием на рисперидон, могат да възникнат и при INVEGA.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА INVEGA

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте INVEGA след срока на годност отбелязан върху блистера/бутилката и картонената опаковка {ММ/ГГГГ}. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилки: Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Блистери: Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарствата. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа INVEGA

- Активната съставка е палиперидон.

Всяка таблетка INVEGA 3 mg с удължено освобождаване съдържа 3 mg палиперидон.

Всяка таблетка INVEGA 6 mg с удължено освобождаване съдържа 6 mg палиперидон.

Всяка таблетка INVEGA 9 mg с удължено освобождаване съдържа 9 mg палиперидон.

Всяка таблетка INVEGA 12 mg с удължено освобождаване съдържа 12 mg палиперидон.

Другите съставки са:

Ядро на обвитата таблетка:

Полиетилен оксид 200К

Натриев хлорид

Повидон (К29-32)

Стеаринова киселина

Бутил хидрокситолуен Е321

Железен оксид (жълт) E172 (само за таблетки от 3, 12 mg)
Полиетилен оксид 7000K
Железен оксид (червен) E172
Хидроксиетил целулоза
Полиетилен гликол 3350
Целулозен ацетат
Железен оксид (черен) E172 (само за таблетки от 9 mg)

Цветна обвивка:
Хипромелоза
Титанов диоксид E171
Полиетилен гликол 400 (само за таблетки от 6, 9 и 12 mg)
Железен оксид (жълт) E172 (само за таблетки от 6, 12 mg)
Железен оксид (червен) E172 (само за таблетки от 6, 9 mg)
Лактоза монохидрат (само за таблетки от 3 mg)
Триацетин (само за таблетки от 3 mg)
Карнаубски восък

Печатно мастило:
Железен оксид (черен) E172
Пропилен гликол
Хипромелоза

Как изглежда INVEGA и какво съдържа опаковката

INVEGA таблетки с удължено освобождаване са с форма на капсула. Таблетките от 3 mg са бели и отпечатани с “PAL 3”, таблетките от 6 mg са бежови и отпечатани с “PAL 6”, таблетките от 9 mg са розови и отпечатани с “PAL 9” и таблетките от 12 mg са тъмножълти и отпечатани с “PAL 12”. Всички таблетки се предлагат в следните опаковки:

- Бутилки: 30 таблетки и 350 таблетки в бутилки от полиетилен с висока плътност, с капачки, защитени за отваряне от деца. Всяка бутилка съдържа две торбички със силика гел, които са поставени да адсорбират влагата и да запазят таблетката суха.
- Блистери: 28, 30, 49, 56 и 98 таблетки в поливинил хлорид ламиниран с полихлоро-трифлуороетилен/алуминий слой, от който могат да се избутват (бял или безцветен), или 28, 49, 56 и 98 таблетки с ориентиран полиамид-алуминий-поливинил хлорид/алуминий слой, от който могат да се избутват.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Белгия

Производител

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
04010 Borgo San Michele,
Latina
Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Tél: +32 3 280 54 11

България

Представителство на Johnson & Johnson,

Тел.: +359 2 489 9400(05)

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513-800

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 25 402600/1

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

JANSSEN-CILAG Polska Sp z o.o. Eesti filiaal

Tel.: + 372 626 6500

Norge

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG

Τηλ: +30 210 61 40 061

Österreich

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH

Tel: +43 1 610 300

España

JANSSEN-CILAG, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o., ul.

Tel.: + 48 22 668 – 01 - 50

France

JANSSEN-CILAG

Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,

LDA

Tel: +351 21-4368835

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1 494 567 567

România

JOHNSON AND JOHNSON d.o.o

Tel: +40 21 312 1169

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1401 18 30

Ísland

JANSSEN-CILAG

c/o Vistor hf.

Sími: +354 530 7000

Slovenská republika

JOHNSON & JOHNSON S.R.O,

Tel: +421 233 552 600

Italia

JANSSEN-CILAG SpA

Tel: +39 02/2510.1

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o. filāle Latvijā

Talr. +371 7103007

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 567

Lietuva

UAB Johnson & Johnson

Tel.: +370 5 278 68 88

Дата на последно одобрение на листовката мм/гггг

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.europa.eu/>