

**ANEXA 1**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 3 mg.  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 6 mg.  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 9 mg.  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 12 mg.

Excipienți cu efect cunoscut  
Fiecare comprimat de 3 mg conține 13,2 mg lactoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate tristratificate de formă cilindrică, cu lungimea de 11 mm și diametrul de 5 mm, de culoare albă, inscripționate cu „PAL 3”.

Comprimate tristratificate de formă cilindrică, cu lungimea de 11 mm și diametrul de 5 mm, de culoare bej, inscripționate cu „PAL 6”.

Comprimate tristratificate de formă cilindrică, cu lungimea de 11 mm și diametrul de 5 mm, de culoare roz, inscripționate cu „PAL 9”.

Comprimate tristratificate de formă cilindrică, cu lungimea de 11 mm și diametrul de 5 mm, de culoare galbenă, inscripționate cu „PAL 12”.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1. Indicații terapeutice**

INVEGA este indicat în tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste. INVEGA este indicat pentru tratamentul tulburărilor schizoafective la adulți.

### **4.2. Doze și mod de administrare**

#### Doze

##### *Schizofrenie (adulți)*

Doza recomandată de INVEGA pentru tratamentul schizofreniei la adulți este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi. Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Când sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi și, în general, la intervale mai mari de 5 zile.

##### *Tulburare schizoafectivă (adulți)*

Doza recomandată de INVEGA pentru tratamentul tulburării schizoafective la adulți este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia

de doze mai mari în limitele recomandate de 6 mg până la 12 mg, o dată pe zi. Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Când sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi și, în general, la intervale mai mari de 4 zile.

#### *Trecerea la alte medicamente antipsihotice*

Nu există date colectate în mod sistematic care să se refere în mod specific la trecerea pacienților de la INVEGA la alte medicamente antipsihotice. Din cauza profilelor farmacodinamice și farmacocinetice diferite ale medicamentelor antipsihotice, este necesară supravegherea medicală atunci când trecerea la un alt medicament antipsihotic este considerată adecvată din punct de vedere medical.

#### *Vârstnici*

Recomandările de dozaj pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală ( $\geq 80$  ml/min) sunt aceleași ca pentru adulții cu funcție renală normală. Totuși, deoarece pacienții vârstnici pot prezenta o diminuare a funcției renale, pot fi necesare ajustări ale dozei în funcție de starea funcției renale a acestora (vezi mai jos Insuficiență renală). INVEGA trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență și cu factori de risc pentru accident vascular cerebral (vezi pct. 4.4). Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea utilizării INVEGA la pacienții cu vârsta  $> 65$  de ani cu tulburări schizoafective.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Deoarece INVEGA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, se recomandă prudență la acești pacienți.

#### *Insuficiență renală*

Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei  $\geq 50$  și  $< 80$  ml/min), doza inițială recomandată de INVEGA este de 3 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 6 mg o dată pe zi pe baza răspunsului clinic și tolerabilității.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei  $\geq 10$  și  $< 50$  ml/min), doza inițială recomandată de INVEGA este de 3 mg la interval de 2 zile care poate fi crescută la 3 mg o dată pe zi, după reevaluare clinică. Deoarece INVEGA nu a fost studiat la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 10 ml/min, utilizarea sa nu se recomandă la acești pacienți.

#### *Copii și adolescenți*

*Schizofrenie:* Doza inițială recomandată de INVEGA în tratamentul schizofreniei la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste este de 3 mg, o dată pe zi, administrată dimineața.

Adolescenți cu o greutate corporală  $< 51$  kg: doza zilnică maximă recomandată de INVEGA este de 6 mg.

Adolescenți cu o greutate corporală  $\geq 51$  kg: doza zilnică maximă recomandată de INVEGA este de 12 mg.

Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică, în funcție de necesitățile individuale ale fiecărui pacient. Atunci când sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg/zi și, în general, la intervale 5 zile sau mai mari. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării INVEGA în tratamentul schizofreniei la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani. Datele disponibile actualmente sunt prezentate la punctele 4.8 și 5.1 dar nu se pot face recomandări privind doza. Nu există o utilizare relevantă a INVEGA la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

*Tulburare schizoafectivă:* Nu au fost studiate sau stabilite siguranța și eficacitatea utilizării INVEGA în tratamentul tulburării schizoafective la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Nu există o utilizare relevantă a INVEGA la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

### *Alte grupe speciale de pacienți*

Nu este recomandată nicio ajustare a dozei pe baza sexului, apartenenței etnice sau statutului de fumător.

### Mod de administrare

INVEGA se administrează pe cale orală. Comprimatele INVEGA trebuie înghițite întregi, cu lichide, și nu trebuie mestecate, împărțite sau zdrobite. Substanța activă este conținută într-un înveliș neabsorbabil conceput să elibereze substanța activă într-un ritm controlat. Învelișul comprimatului, împreună cu componentele insolubile ale nucleului, sunt eliminate din organism; pacienții nu trebuie să se îngrijoreze dacă observă ocazional în scaunul lor ceva ce seamănă cu un comprimat.

Administrarea INVEGA trebuie standardizată în relație cu ingestia de alimente (vezi pct. 5.2). Pacientul trebuie instruit să utilizeze INVEGA fie întotdeauna în condiții de repaus alimentar, fie întotdeauna cu micul dejun și să nu alterneze între administrarea în condiții de repaus alimentar și administrarea în timpul mesei.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, risperidonă, sau la oricare dintre excipienți, prezentați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare**

Pacienții cu tulburare schizoafectivă tratați cu paliperidonă trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a identifica posibila transformare a simptomelor maniacale în simptome depresive.

### Intervalul QT

Este necesară prudență când INVEGA este prescris la pacienți cunoscuți cu boli cardiovasculare sau cu antecedente familiale de interval QT prelungit, precum și la utilizarea concomitentă cu alte medicamente despre care se crede că prelungesc intervalul QT.

### Sindromul neuroleptic malign

La utilizarea paliperidonei, a fost raportată apariția sindromului neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, labilitate vegetativă, alterarea stării de conștiință și concentrații plasmatică crescute de creatinfosfokinază. Semnele clinice suplimentare pot include mioglobinuria (rabdomioliză) și insuficiența renală acută. Dacă un pacient prezintă semne sau simptome care indică SNM trebuie întrerupte toate antipsihoticele, inclusiv INVEGA.

### Diskinezia tardivă/simptome extrapiramidale

Medicamentele cu proprietăți de antagonist al receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea diskineziei tardive caracterizată prin mișcări involuntare, ritmice, predominant ale limbii și/sau ale feței. Dacă apar semne și simptome ale diskineziei tardive, trebuie luată în considerare întreruperea administrării tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv INVEGA.

Precauția este justificată la pacienții la care se administrează concomitent atât psihostimulante (de ex. metilfenidat), cât și paliperidonă, deoarece pot apărea simptome extrapiramidale atunci când se ajustează unul sau ambele medicamente. Se recomandă retragerea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

### Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În cazul utilizării medicamentelor antipsihotice, inclusiv INVEGA, s-au raportat cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În perioada de supraveghere de după punerea pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar (< 1/10000 pacienți). Pacienții cu antecedente de scădere clinic semnificativă a numărului de leucocite sau cu leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie monitorizați pe perioada primelor luni de tratament și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu INVEGA la primul semn de scădere clinic semnificativă a numărului de leucocite, în absența altor factori cauzatori. Pacienții cu neutropenie clinic semnificativă trebuie monitorizați cu atenție pentru prezența febrei sau a altor semne și simptome de infecție și trebuie tratați cu promptitudine dacă apar astfel de semne sau

simptome. La pacienții cu neutropenie severă (numărul absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9/l$ ) trebuie să se întrerupă tratamentul cu INVEGA și trebuie urmărit numărul de leucocite până la recuperare.

#### Hiperglicemia și diabetul zaharat

În timpul tratamentului cu paliperidonă s-au raportat hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbarea diabetului zaharat preexistent. În unele cazuri, s-a raportat o creștere anterioară a greutateii corporale care poate fi un factor predispozant. A fost raportată foarte rar asocierea cu cetoacidoză și rar asocierea cu comă diabetică. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare în concordanță cu ghidurile privind medicamentele antipsihotice utilizate. Pacienții tratați cu oricare medicament antipsihotic atipic, inclusiv cu INVEGA, trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsie, poliurie, polifagie și slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru a observa agravarea controlului glicemic.

#### Creștere ponderală

În cazul utilizării INVEGA a fost raportată creștere ponderală semnificativă. Greutatea trebuie măsurată în mod regulat.

#### Hiperprolactinemia

Studiile pe culturi de țesut sugerează că prolactina poate stimula creșterea celulară în cazul tumorilor mamare umane. Deși până în prezent în studiile clinice și epidemiologice nu s-a demonstrat o asociere clară cu administrarea de antipsihotice, la pacienții cu istoric medical relevant se recomandă precauție. Paliperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu posibile tumori dependente de prolactină.

#### Hipotensiunea arterială ortostatică

Paliperidona poate induce hipotensiune arterială ortostatică la unii pacienți pe baza activității sale alfa-blocante. Pe baza datelor colectate din trei studii clinice placebo-controlate, cu durata de 6 săptămâni, cu doză fixă, efectuate cu INVEGA (3, 6, 9 și 12 mg), hipotensiunea arterială ortostatică a fost raportată de 2,5% dintre subiecții tratați cu INVEGA, comparativ cu 0,8% dintre subiecții la care s-a administrat placebo. INVEGA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cunoscuți cu boli cardiovasculare (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie miocardică, tulburări de conducere), boli cerebrovasculare sau stări clinice care predispun pacientul la hipotensiune arterială (de exemplu deshidratare și hipovolemie).

#### Crizele convulsive

INVEGA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau alte stări clinice cu potențial de scădere a pragului de declanșare a crizelor.

#### Potențialul de obstrucție gastro-intestinală

Deoarece comprimatul de INVEGA este nedeformabil și nu-și modifică în mod apreciabil forma în tractul gastro-intestinal, INVEGA nu trebuie administrat în mod obișnuit la pacienți cu stenoze gastro-intestinale severe preexistente (patologice sau iatrogene) sau la pacienții cu disfagie ori cu dificultăți semnificative în înghițirea comprimatelor. Au fost raportări rare de simptome obstructive, la pacienții cu stricturi cunoscute, în asociere cu ingestia de medicamente în forme farmaceutice cu eliberare controlată, nedeformabile. Datorită formei farmaceutice, cu eliberare controlată, INVEGA trebuie utilizat numai la pacienții care sunt capabili să înghită comprimatul întreg.

#### Situațiile clinice cu scurtarea timpului de tranzit gastro-intestinal

Situațiile clinice care duc la scurtarea timpului de tranzit gastro-intestinal, de exemplu boli asociate cu diaree cronică severă, pot avea ca rezultat o absorbție redusă a paliperidonei.

#### Insuficiența renală

Concentrațiile plasmatiche de paliperidonă sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală și, de aceea, poate fi necesară ajustarea dozei la unii pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min. Paliperidona nu trebuie utilizată la pacienții cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min.

#### Insuficiența hepatică

Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh). Se recomandă prudență dacă paliperidona este utilizată la acești pacienți.

#### Pacienții vârstnici cu demență

INVEGA nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Experiența câștigată cu risperidonă este considerată valabilă și pentru paliperidonă.

#### *Mortalitate generală*

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu altmedicamente antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină au avut un risc crescut de mortalitate în comparație cu placebo. În cazul celor tratați cu risperidonă, mortalitatea a fost de 4% în comparație cu 3,1% pentru placebo.

#### *Reacții adverse cerebrovasculare*

Un risc crescut de aproximativ 3 ori de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare a fost observat în studiile clinice randomizate, controlate placebo, la bolnavi cu demență cărora li s-au administrat unele medicamente antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă, aripiprazol și olanzapină. Mecanismul responsabil de acest risc crescut este necunoscut. INVEGA trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici cu demență care prezintă factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

#### Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze riscurile posibile față de beneficiile așteptate când prescriu INVEGA pacienților cu boală Parkinson sau demență cu corpi Lewy (DCL) pentru că ambele grupuri pot avea un risc crescut de apariție a sindromului neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice. Manifestările acestei sensibilități crescute pot cuprinde confuzia, sedarea, instabilitatea posturală cu căderi frecvente, adăugate simptomelor extrapiramidale.

#### Priapismul

S-a raportat că medicamentele antipsihotice (inclusiv risperidonă) cu efecte blocante alfa-adrenergice induc priapism. În cursul supravegherii după punerea pe piață, priapismul a fost, de asemenea, raportat în cazul utilizării paliperidonei, care este metabolitul activ al risperidonei. Pacienții trebuie informați să solicite de urgență asistență medicală, dacă priapismul nu s-a remis în decurs de 3-4 ore.

#### Reglarea temperaturii corporale

O alterare a capacității organismului de a reduce temperatura corporală centrală a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă o atenție corespunzătoare când INVEGA se prescrie pacienților care vor fi expuși situațiilor care pot contribui la o temperatură corporală centrală crescută, de exemplu exercițiul fizic intens, expunerea la căldură excesivă, administrarea concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau deshidratarea.

#### Tromboembolismul venos

În utilizarea medicamentelor antipsihotice s-au raportat cazuri de tromboembolism venos (TEV). Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice au adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, toți factorii de risc pentru TEV trebuie identificați înainte și în cursul tratamentului cu INVEGA și trebuie luate măsuri de profilaxie.

#### Efectul antiemetic

Un efect antiemetic a fost observat în studiile preclinice cu paliperidonă. Dacă apare la om, acest efect poate masca semne și simptome de supradozaj cu unele medicamente sau ale unor situații clinice precum obstrucția intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

#### Copii și adolescenți

Efectul sedativ al INVEGA trebuie monitorizat cu atenție la această categorie de pacienți. Modificarea orei de administrare a INVEGA poate îmbunătăți impactul sedării asupra pacientului.

Din cauza efectelor potențiale ale hiperprolactinemiei prelungite asupra creșterii și maturizării sexuale la adolescenți, trebuie luată în considerare evaluarea clinică periodică a statusului endocrin, inclusiv,

măsurarea înălțimii, greutateii, maturizării sexuale, monitorizarea menstruației și alte efecte posibile asociate prolactinei.

În timpul tratamentului cu INVEGA trebuie de asemenea efectuat un examen regulat pentru depistarea simptomelor extrapiramidale și a altor tulburări de mișcare.

Pentru recomandări specifice legate de dozaj la copii și adolescenți vezi pct. 4.2.

#### Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament cu blocante alfa 1a-adrenergice, precum INVEGA (vezi pct. 4.8).

SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1a-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul beneficiu al întreruperii tratamentului cu blocante alfa 1a-adrenergice, înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă și este necesară punerea în balanță a riscului întreruperii medicației antipsihotice.

#### Excipienți

##### Conținutul în lactoză (se referă numai la comprimatele de 3 mg)

Pacienții care suferă de probleme ereditare de intoleranță la galactoză, de deficit de lactază Lapp sau absorbție defectuoasă a glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se recomandă prudență la prescrierea INVEGA cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidina, disopiramide) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodarona, sotalolol) unele antihistaminice, alte medicamente antipsihotice și unele antimalarice (de exemplu mefloquina).

#### Potențialul INVEGA de a influența modul de acțiune al altor medicamente

Nu se anticipează ca paliperidona să determine interacțiuni farmacocinetice importante cu medicamente care sunt metabolizate de izoenzimele citocromului P-450. Studiile *in vitro* arată că paliperidona nu este un inductor al activității CYP1A2.

Datorită efectelor principale ale paliperidonei asupra activității SNC (vezi pct. 4.8), INVEGA trebuie utilizat cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu anxiolitice, cele mai multe antipsihotice, hipnotice, opiacee etc. ori cu alcoolul etilic.

Paliperidona poate antagoniza efectul produs de levodopa și alți agoniști dopaminergici. Dacă această asociere este considerată necesară, în mod deosebit în stadiul final al bolii Parkinson, atunci trebuie prescrisă cea mai mică doză eficace din fiecare tratament.

Datorită potențialului de a induce hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4), un efect aditiv poate fi observat când INVEGA este administrat cu alte medicamente care au acest potențial, de exemplu alte antipsihotice, antidepressive triciclice.

Se recomandă prudență dacă paliperidona este asociată cu alte medicamente recunoscute că scad pragul de declanșare al crizelor convulsive (de exemplu fenotiazine sau butirofenone, clozapină, antidepressive triciclice sau ISRS, tramadol, mefloquină etc).

Chiar dacă nu au fost efectuate studii asupra interacțiunii dintre INVEGA și litiu, este puțin probabilă apariția unei interacțiuni farmacocinetice între acestea.

Administrarea concomitentă a 12 mg INVEGA, o dată pe zi, cu valproatul de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (500 mg până la 2000 mg, o dată pe zi) nu a afectat farmacocinetica stării de echilibru a valproatului de sodiu. Administrarea concomitentă a INVEGA cu valproatul de sodiu comprimate cu eliberare prelungită a crescut expunerea la paliperidonă (vezi mai jos).

#### Potențialul altor medicamente de a influența modul de acțiune al INVEGA

Studiile *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 pot fi implicate într-un grad minim în metabolizarea paliperidonei, dar nu există niciun indiciu, nici *in vitro*, nici *in vivo*, că aceste izoenzime joacă un rol semnificativ în metabolizarea paliperidonei. Administrarea concomitentă de INVEGA cu paroxetină, un puternic inhibitor al CYP2D6, nu a arătat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii paliperidonei. Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat pentru glicoproteina P (P-gp).

Administrarea concomitentă de INVEGA o dată pe zi cu carbamazepină 200 mg de două ori pe zi a produs o scădere de aproximativ 37% a  $C_{max}$  și ASC medii ale paliperidonei la starea de echilibru. Această scădere este determinată, într-o măsură substanțială, de o creștere de 35% a clearance-ului renal, probabil ca rezultat al unei inducții a P-gp renale de către carbamazepină. O scădere minoră a cantității de substanță activă excretată nemodificată în urină sugerează existența unui efect redus asupra metabolizării prin intermediul CYP sau biodisponibilității paliperidonei în cursul administrării concomitente cu carbamazepină. Reduceri mai mari ale concentrațiilor plasmatiche de paliperidonă ar putea apare la doze mai mari de carbamazepină. La inițierea tratamentului cu carbamazepină, doza de INVEGA trebuie re-evaluată și, dacă este necesar, mărită. Invers, la întreruperea tratamentului, doza de INVEGA trebuie re-evaluată și, dacă este necesar, redusă. Sunt necesare 2-3 săptămâni pentru a obține inducția completă și la întreruperea administrării inductorului efectul se stinge într-o perioadă similară. Alte medicamente sau preparate fitoterapeutice care sunt inductori, de exemplu rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot avea efecte similare asupra paliperidonei.

Medicamentele care modifică durata tranzitului gastro-intestinal pot afecta absorbția paliperidonei, de exemplu metoclopramida.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de INVEGA 12 mg cu valproat de sodiu comprimate cu eliberare prelungită (două comprimate de 500 mg, o dată pe zi) a dus la o creștere de aproximativ 50% a  $C_{max}$  și ASC a paliperidonei. Trebuie luată în considerare, după o evaluare clinică, diminuarea dozei de INVEGA când acesta este administrat concomitent cu valproatul de sodiu.

#### Utilizarea concomitentă de INVEGA cu risperidonă

Utilizarea concomitentă de INVEGA cu risperidonă nu este recomandată, deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și asocierea celor două poate duce la o expunere suplimentară la paliperidonă.

#### Utilizarea concomitentă a INVEGA cu psihostimulante

Utilizarea concomitentă a psihostimulantelelor (de ex. metilfenidat) împreună cu paliperidona poate duce la simptome extrapiramidale atunci când este schimbat oricare dintre tratamente sau ambele (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcină

Nu există date adecvate rezultate din utilizarea paliperidonei în cursul sarcinii.



Paliperidona nu a fost teratogenă în studiile la animale, dar au fost observate alte tipuri de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv paliperidonă) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. INVEGA nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, decât când este absolut necesar. Dacă întreruperea tratamentului în cursul sarcinii este necesară, aceasta nu trebuie făcută brusc.

#### Alăptare

Paliperidona este excretată în lapte în cantitate suficientă pentru a produce efecte la sugar, atunci când este administrată în doze terapeutice la mamă. INVEGA nu trebuie utilizat în cursul alăptării.

#### Fertilitate

Nu au fost observate efecte relevante în studiile non-clinice.

### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Paliperidona poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje determinată de posibilele reacții adverse oculare și la nivelul sistemului nervos (vezi pct. 4.8). De aceea, pacienții trebuie atenționați să nu conducă sau să folosească utilaje până când sensibilitatea individuală la INVEGA nu este cunoscută.

### 4.8 Reacții adverse

#### Adulți

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Reacțiile adverse la medicament (RAM) cel mai frecvent raportate în studiile clinice la adulți au fost cefalee, insomnie, sedare/somnolență, parkinsonism, acatizie, tahicardie, tremor, distonie, infecții ale căilor respiratorii superioare, anxietate, amețeli, creștere ponderală, greață, agitație, constipație, vărsături, fatigabilitate, depresie, dispepsie, diaree, xerostomie, dureri dentare, dureri musculoscheletice, hipertensiune arterială, astenie, lombalgii, interval QT prelungit pe electrocardiogramă și tuse.

RAM care par a fi dependente de doză includ cefalee, sedare/somnolență, parkinsonism, akatizie, tahicardie, distonie, amețeli, tremor, infecții ale căilor respiratorii superioare, dispepsie și dureri musculoscheletice.

Reacțiile adverse la medicament (RAM) care se pare că au fost dependente de doză au inclus: cefalee, sedare/somnolență, parkinsonism, acatizie, tahicardie, distonie, amețeli, tremor, infecții ale căilor respiratorii superioare, dispepsie și dureri musculoscheletice.

În studiile tulburării schizoafective, o proporție mai mare de subiecți din totalul grupului de tratament cu INVEGA aflat sub tratament concomitent cu un antidepresiv sau un stabilizator de dispoziție au suferit reacții adverse comparativ cu subiecții tratați cu INVEGA în monoterapie.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarele sunt în totalitate RAM care au fost raportate în studiile clinice la adulți și în experiența după punerea pe piață cu paliperidonă în funcție de categoria de frecvență estimată din studiile clinice cu INVEGA. Sunt utilizați următorii termeni și definiții pentru frecvență: *foarte frecvente* ( $\geq 1/10$ ), *frecvente* ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), *mai puțin frecvente* ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ), *foarte rare* ( $< 1/10\ 000$ ) și *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament				
	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament				
	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>		bronșită, infecție a căilor respiratorii superioare, sinuzită, infecții de tract urinar, gripă	pneumonie, infecție a căilor respiratorii, cistită, infecție a urechii, tonsilită	infecție oculară, onicomicoză, celulită, acarodermatită	
<b>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</b>			scădere a celulelor sangvine albe, trombocitopenie, anemie, scădere a hematocritului	agranulocitoză <sup>c</sup> , neutropenie, creștere a numărului de eozinofile	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				reacție anafilactică hipersensibilitate	
<b>Tulburări endocrine</b>			hiperprolactinemie <sup>a</sup>	secreție inadecvată a hormonului antidiuretic <sup>c</sup> , glucozurie,	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar	diabet zaharat <sup>d</sup> , hiperglicemie, creștere a circumferinței taliei, anorexie, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale trigliceridelor	intoxicație cu apă, cetoacidoză diabetică <sup>c</sup> , hipoglicemie, polidipsie, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale colesterolului	hiperinsulinemie
<b>Tulburări psihice</b>	insomnie <sup>e</sup>	manie, agitație, depresie, anxietate	tulburări de somn, stare confuzională, scădere a libidoului, anorgasmie, nervozitate, coșmaruri	catatonie, somnambulism, apatizitate afectivă <sup>c</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	parkinsonism <sup>b</sup> , acatizie <sup>b</sup> , sedare/somnolență, cefalee	distonie <sup>b</sup> , amețeli, diskinezie <sup>b</sup> , tremor <sup>b</sup>	diskinezie tardivă, convulsii <sup>c</sup> , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, amețeli posturale, perturbări ale atenției, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezii	sindrom neuroleptic malign, ischemie cerebrală, absență a răspunsului la stimuli <sup>c</sup> , pierdere a conștienței, scădere a nivelului de conștiență <sup>c</sup> , comă diabetică <sup>c</sup> tulburări de echilibru, coordonare anormală, titubații ale capului <sup>c</sup>	
<b>Tulburări oculare</b>		vedere încețoșată	fotofobie, conjunctivită, xeroftalmie	glaucom, tulburări de mișcare a globilor oculari <sup>c</sup> , oculogirație <sup>c</sup> , creștere a secreției lacrimale, hiperemie oculară	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			vertij, tinitus, otodinie		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament				
	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări cardiace</b>		bloc atrioventricular, tulburări de conducere, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, bradicardie, tahicardie	aritmie sinusală, traseu anormal pe electrocardiogramă, palpitații	fibrilație atrială, sindrom al tahicardiei posturale ortostatice <sup>c</sup>	
<b>Tulburări vasculare</b>		hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială	hipotensiune arterială	embolism pulmonar, tromboză venoasă, ischemie, hiperemie facială	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		durere faringolaringiană, tuse, congestie nazală	dispnee, wheezing, epistaxis	sindrom de apnee în somn, hiperventilație, pneumonie de aspirație, congestie a tractului respirator, disfonie	congestie pulmonară
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		durere abdominală, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie, xerostomie, durere dentară	umflare a limbii, gastroenterită, disfagie, meteorism	pancreatită <sup>c</sup> , obstrucție a intestinului, ileus, incontinență fecală, fecalom <sup>c</sup> , cheilită	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creștere a concentrației plasmatică a transaminazelor	Creștere a concentrației plasmatică a gama-glutamil transferazei, creștere a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice	icter	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		erupție cutanată tranzitorie, prurit	urticarie, alopecie, eczemă, acnee	angioedem, erupție cutanată indusă de medicament <sup>c</sup> , hiperkeratoză, piele uscată, eritem cutanat, decolorare a pielii, dermatită seboreică, mătreață	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		durere musculoscheletală, durere lombară, artralгии	creștere a concentrației plasmatică a creatin-fosfokinazei, spasme musculare, rigiditate articulară, inflamație a articulațiilor, slăbiciune musculară, dureri ale gâtului	rabdomioliză <sup>c</sup> , postură anormală <sup>c</sup>	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			incontinență urinară, polakiurie, retenție urinară, disurie		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament				
	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>				sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct. 4.6) <sup>c</sup>	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>		amenoree	disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, tulburări menstruale <sup>e</sup> , galactoree, disfuncții sexuale, mastodinie, disconfort mamar	priapism <sup>c</sup> , întârziere a menstruației <sup>c</sup> , ginecomastie, tumefiere mamară, mărire de volum a glandei mamare <sup>e</sup> , secreție mamară, secreție vaginală	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		pirexie, astenie, fatigabilitate	edem facial, edem <sup>e</sup> , frisoane, creștere a temperaturii corpului, mers anormal, sete, durere toracică, disconfort toracic, stare de rău	hipotermie <sup>c</sup> , scăderea temperaturii corpului <sup>c</sup> , sindrom de întrerupere a medicamentului <sup>c</sup> , indurație <sup>c</sup>	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			cădere		

<sup>a</sup>Se referă mai jos la hiperprolactinemie.

<sup>b</sup>Se referă mai jos la simptome extrapiramidale.

<sup>c</sup>Nu a fost observat în studiile clinice experimentale efectuate cu INVEGA, dar a fost observat în cadrul experienței după punerea pe piață a paliperidonei

<sup>d</sup>În studiile pivot controlate placebo, diabetul zaharat a fost raportat la 0,05% dintre subiecții tratați cu INVEGA, comparativ cu o rată de 0% în grupul placebo. Incidența generală din toate studiile clinice a fost de 0,14%, la toți subiecții tratați cu INVEGA

<sup>e</sup>**Insomnia include:** insomnie inițială, insomnie de mijloc; **Convulsiile includ:** convulsii grand mal; **Edemele includ:** edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu; **Tulburările menstruale includ:** menstruație neregulată, oligomenoree

#### Efectele adverse observate la formele pe bază de risperidonă

Paliperidona este un metabolit activ al risperidonei și, de aceea, profilele reacțiilor adverse ale acestui component (atât formele orale cât și cele injectabile) sunt relevante una pentru cealaltă. Suplimentar reacțiilor adverse de mai sus, următoarele reacții adverse au fost observate la utilizarea medicamentelor care conțin risperidonă și se așteaptă ca ele să apară și la utilizarea INVEGA.

**Tulburări psihice:** tulburări de alimentație asociate somnului

**Tulburări ale sistemului nervos:** afecțiuni cerebrovasculare

**Tulburări oculare:** sindrom de iris flasc (intraoperator)

**Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** raluri

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Simptome extrapiramidale (SEP)*

În studiile clinice pentru schizofrenie, nu s-a observat nicio diferență între placebo și dozele de INVEGA de 3 și 6 mg. Dependența SEP de doză a fost observată pentru cele două doze mai mari de INVEGA (9 și 12 mg). În studiile tulburării schizoafective, incidența SEP a fost observată mai frecvent în toate grupele de doză decât în cazul placebo, fără o corelație clară cu doza.

SEP includ o analiză coroborată a următorilor termeni: parkinsonism (include hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, hipersalivație, rigiditate în roată dințată, bradikinezie, hipokinezie, facies de mască, încordare musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian de repaus), acatizie (include acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), diskinezie (diskinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie (include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contractură musculară, blefarospasm, mișcări oculogire, paralizie linguală, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasm lingual și trismus) și tremor. Trebuie remarcat faptul că a fost inclus un număr mai mare de simptome care nu sunt neapărat de origine extrapiramidală.

#### *Creștere ponderală*

În studiile clinice pentru schizofrenie, a fost comparată proporția subiecților ce îndeplinesc criteriul de creștere ponderală de  $\geq 7\%$  din greutatea corporală, relevând o incidență similară a creșterii ponderale pentru INVEGA de 3 mg și 6 mg în comparație cu placebo, și o incidență mai mare a creșterii ponderale pentru INVEGA de 9 mg și 12 mg, în comparație cu placebo.

În studiile clinice pentru tulburarea schizoafectivă, un procent mai mare de subiecți tratați cu INVEGA (5%) au suferit creșteri ponderale de  $\geq 7\%$  comparativ cu subiecții din grupul placebo (1%). În studiul care a comparat două grupuri de doză (vezi pct. 5.1), creșterea ponderală de  $\geq 7\%$  a fost de 3% în grupul cu doza mai mică (3-6 mg), 7% în grupul cu doză mai mare (9-12 mg) și 1% în grupul placebo.

#### *Hiperprolactinemie*

În studiile clinice pentru schizofrenie, a fost observată creșterea valorii prolactinei serice la 67% dintre subiecții tratați cu INVEGA. Reacții adverse care ar putea sugera creșterea nivelurilor de prolactină (de exemplu, amenoree, galactoree, tulburări menstruale, ginecomastie) au fost raportate în total la 2% din subiecți. Maximul creșterilor medii ale concentrațiilor prolactinei serice a fost observat în general în ziua 15-a a tratamentului, dar a rămas deasupra valorilor de bază la finalizarea studiului.

#### Efecte ale clasei

La utilizarea antipsihoticelor pot apărea prelungirea QT, aritmii ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), moarte subită neexplicată, stop cardiac și torsadă a vârfurilor. În utilizarea medicamentelor antipsihotice s-au raportat cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolism pulmonar și cazuri de tromboză venoasă profundă (cu frecvență necunoscută).

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei. Profilul de siguranță al risperidonei poate fi pertinent.

#### Vârstnici

Într-un studiu efectuat la subiecți vârstnici diagnosticați cu schizofrenie, profilul de siguranță a fost similar celui observat la subiecții non-vârstnici. INVEGA nu a fost studiat la pacienții vârstnici diagnosticați cu demență. În studiile clinice efectuate cu unele din celelalte antipsihotice atipice a fost raportat risc crescut de deces și de accident vascular cerebral (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

În cadrul unui studiu pe termen scurt și în două studii cu durată mai lungă efectuate cu paliperidonă comprimate cu eliberare prelungită la adolescenți cu schizofrenie cu vârsta de 12 ani și peste, profilul general de siguranță a fost similar celui observat la adulți. La populația cumulată de adolescenți cu schizofrenie (12 ani și peste, N = 545) care au fost tratați cu INVEGA, frecvența și tipul reacțiilor adverse au fost similare celor observate la adulți, cu excepția următoarelor reacții adverse care au fost raportate mai frecvent la adolescenții tratați cu INVEGA comparativ cu adulții tratați cu INVEGA (și mai frecvent decât cu placebo): sedare/somnolență, parkinsonism, creștere a greutății corporale, infecții ale căilor respiratorii superioare, acatisie și tremor care au fost raportate foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ) la adolescenți; dureri abdominale, galactoree, ginecomastie, acnee, dizartrie, gastroenterită, epistaxis, infecții otice, creștere a trigliceridelor plasmatică și vertij care au fost raportate frecvent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) la adolescenți.

### *Simptome extrapiramidale (SEP)*

În studiul pe termen scurt, controlat placebo, cu doză fixă, desfășurat la adolescenți, incidența SEP a fost mai mare decât în cazul placebo pentru toate dozele de INVEGA, cu o frecvență crescută a SEP la doze mai mari. În toate studiile la adolescenți, SEP au apărut mai frecvent la adolescenți comparativ cu adulții, pentru fiecare doză de INVEGA.

### *Creșterea greutateii corporale*

În studiul pe termen scurt, controlat placebo, cu doză fixă, desfășurat la adolescenți, un procent mai mare de subiecți tratați cu INVEGA (6-19% în funcție de doză) au înregistrat o creștere a greutateii corporale de  $\geq 7\%$  comparativ cu pacienții tratați cu placebo (2%). Nu s-a observat nicio corelație clară cu doza. În studiul pe termen lung, cu durata de doi ani, subiecții care au fost expuși la INVEGA în timpul ambelor studii, în regim dublu - orb și deschis, au raportat o creștere modestă în greutate (4,9 kg).

La adolescenți, creșterea în greutate trebuie evaluată în funcție de creșterea normală preconizată.

### *Prolactina*

În cadrul studiului de fază deschisă cu durata de până la 2 ani pentru evaluarea tratamentului cu INVEGA la adolescenți cu schizofrenie, creșterea valorilor plasmatică ale prolactinei s-a produs la 48% dintre pacienții de sex feminin și la 60 % dintre pacienții de sex masculin. Reacții adverse care pot sugera creșterea valorilor de prolactină (de exemplu, amenoree, galactoree, tulburări menstruale, ginecomastie) au fost raportate în total la 9,3 % dintre subiecți.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În general, semnele și simptomele anticipate sunt acelea rezultate dintr-o exagerare a efectelor farmacologice cunoscute ale paliperidonei, de exemplu somnolență și sedare, tahicardie și hipotensiune, prelungirea QT și simptome extrapiramidale. Torsada vârfurilor și fibrilația ventriculară au fost raportate în asociere cu supradozajul. În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

În evaluarea necesităților de tratament și recuperare trebuie luată în considerare caracteristica medicamentului de eliberare prelungită. Nu există un antidot specific pentru paliperidonă. Trebuie instituite măsurile generale de susținere. Trebuie stabilită și menținută libertatea căilor aeriene și asigurată oxigenarea și ventilația adecvată. Monitorizarea cardiovasculară trebuie să înceapă imediat și trebuie să includă monitorizarea electrocardiografică continuă pentru depistarea posibilelor aritmii. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate prin măsuri adecvate precum administrare de fluide intravenos și/sau simpatomimetice. Trebuie luată în considerare administrarea de cărbune activat împreună cu un laxativ. În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice. Supravegherea atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul își revine.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grup farmacologic:* Psiholeptice, alte antipsihotice Cod ATC: N05AX13

INVEGA conține un amestec racemic de (+)- și (-)-paliperidonă.

### Mecanism de acțiune

Paliperidona este un blocant selectiv al efectelor monoaminelor, ale căror proprietăți farmacologice sunt diferite de cele ale neurolepticelor tradiționale. Paliperidona se leagă puternic de receptorii serotonergici 5-HT<sub>2</sub> și dopaminergici D<sub>2</sub>. Paliperidona blochează de asemenea receptorii adrenergici alfa<sub>1</sub> și, într-o măsură mai mică, receptorii histaminergici H<sub>1</sub> și adrenergici alfa<sub>2</sub>. Activitatea farmacologică a enantiomerilor (+)- și (-) de paliperidonă este calitativ și cantitativ similară.

Paliperidona nu se leagă de receptorii colinergici. Chiar dacă paliperidona este un antagonist D<sub>2</sub> puternic, despre care se crede că îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, aceasta provoacă mai puțin catalepsie și scade într-o măsură mai mică funcțiile motorii decât neurolepticele tradiționale. Antagonismul serotonergic central dominant poate reduce tendința paliperidonei de a determina reacții adverse extrapiramidale.

### Eficacitate clinică

#### *Schizofrenie*

Eficacitatea INVEGA în tratamentul schizofreniei a fost stabilită în trei studii clinice multicentrice, controlate placebo, dublu-orb, cu durata de 6 săptămâni la subiecți care îndeplineau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Dozele de INVEGA, care au variat în cele trei studii, au fost cuprinse între 3 până la 15 mg o dată pe zi. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost definit ca scăderea scorului total obținut pe Scala sindroamelor pozitive și negative (PANSS) după cum este arătat în tabelul următor. PANSS este un inventar validat cu articole multiple, compus din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândurilor dezorganizate, ostilității necontrolate/emoțiilor și anxietății/depresiei. Toate dozele testate de INVEGA s-au diferențiat de placebo în ziua 4 ( $p < 0,05$ ). Criteriile secundare predefinite au cuprins rezultatele pe scala Performanța personală și socială (PSP) și scala Impresia clinică globală-Severitate (CGI-S). În toate cele trei studii, INVEGA a fost superior placebo pe PSP și CGI-S. De asemenea, eficacitatea a fost evaluată prin calcularea răspunsului la tratament (definit ca o scădere a scorului total PANSS  $\geq 30\%$ ), ca un criteriu final de evaluare secundar.

Studii pentru schizofrenie: Scala sindroamelor pozitive și negative pentru schizofrenie (PANSS) scor total – Modificări la momentul final al studiului (LOCF) față de valorile inițiale - pentru studiile R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 și R076477-SCH-305: set de analiză intenție de tratament					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Valoarea medie a modificării (DS)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
Valoarea p (vs. placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Dif. mediilor celor mai mici pătrate minime (ES)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Valoarea medie a modificării (DS)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
Valoarea p (vs. placebo)			0,006		<0,001
Dif. mediilor celor mai mici pătrate (ES)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Valoarea medie a modificării (DS)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
Valoarea p (vs. placebo)		<0,001		<0,001	
Dif. mediilor celor mai mici pătrate(ES)		<0,001		-12,9 (2,34)	
		-11,6 (2,35)			

Notă: modificarea negativă a scorului indică ameliorare. Pentru toate cele 3 studii, a fost inclus un comparator activ (olanzapină în doză de 10 mg). LOCF = ultima observație raportată. A fost utilizată versiunea 1-7 a PANSS. O doză de 15 mg a fost de asemenea inclusă în studiul R076477-SCH-305, dar rezultatele nu sunt prezentate, deoarece aceasta depășește doza zilnică maximă recomandată de 12 mg.

Studii pentru schizofrenie: Procentul subiecților cu statut responsiv la criteriul final de evaluare LOCF Studiile R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, și R076477-SCH-305: Setul de analiză Intenție-de-Tratament					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
Responsiv, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Non-responsiv, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
Valoarea p (vs placebo)	--		<0,001	0,001	<0,001
<b>R076477-SCH-304</b>					
N	105		110		111
Responsiv, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)		57 (51,4)
Non-responsiv, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)		54 (48,6)
Valoarea p (vs placebo)	--		0,025		0,012
<b>R076477-SCH-305</b>					
N	120	123		123	
Responsiv, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)	
Non-responsiv, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)	
Valoarea p (vs placebo)	--	0,001		<0,001	

Într-un studiu clinic pe termen lung conceput să evalueze menținerea efectului, INVEGA a fost semnificativ mai eficace decât placebo în menținerea controlului simptomelor și amânarea recăderilor de schizofrenie. După ce au fost tratați pentru un episod acut timp de 6 săptămâni și stabiliți suplimentar pentru alte 8 săptămâni cu INVEGA (în doze variind de la 3 la 15 mg o dată pe zi) pacienții au fost apoi randomizați în modalitate dublu-orb pentru a continua fie cu INVEGA sau cu placebo până la apariția



unei recăderi în simptomele schizofreniei. Studiul clinic a fost oprit precoce din motive de eficacitate prin demonstrarea unui timp semnificativ mai lung până la recădere la pacienții tratați cu INVEGA comparativ cu placebo ( $p=0,0053$ ).

#### *Tulburare schizoafectivă*

Eficacitatea INVEGA în tratamentul acut al simptomelor psihotice sau maniacale din tulburarea schizoafectivă a fost determinată prin două studii controlate placebo efectuate asupra unor subiecți adulți, dar nu vârstnici, pe perioada a 6 săptămâni. Subiecții înscriși 1) au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru tulburare schizoafectivă, confirmată prin Interviu clinic structurat pentru Tulburări DSM-IV, 2) au înregistrat un scor total de cel puțin 60 pe Scala de sindroame pozitive și negative (PANSS) și 3) au prezentat simptome pronunțate legate de dispoziție, confirmate de un scor de cel puțin 16 pe Scala Young de clasificare a maniei (YMRS) și/sau pe Scala Hamilton 21 pentru depresie (HAM-D 21). Populația a inclus subiecți cu tipuri de tulburare schizoafectivă bipolară și depresivă. Într-unul dintre aceste studii, eficacitatea a fost evaluată la 211 subiecți cărora li s-au administrat doze flexibile de INVEGA (3-12 mg, o dată pe zi). În celălalt studiu, eficacitatea a fost evaluată la 203 subiecți cărora li s-a administrat una dintre cele două doze de INVEGA: 6 mg cu posibilitatea de reducere la 3 mg ( $n = 105$ ) sau 12 mg cu posibilitatea de reducere la 9 mg ( $n = 98$ ), o dată pe zi. Ambele studii au inclus subiecți cărora li s-a administrat INVEGA fie ca monoterapie, fie în asocieră cu stabilizatori de dispoziție și/sau antidepressive. Dozarea a avut loc dimineața fără a se ține cont de mese. Eficacitatea a fost evaluată utilizând PANSS.

Grupul cărui i s-a administrat INVEGA în cadrul studiului cu doze flexibile (doze între 3 și 12 mg pe zi, cu doza medie modală de 8,6 mg pe zi) și grupul cărui i s-a administrat o doză mai mare de INVEGA în cadrul studiului cu două valori de doze (12 mg pe zi cu posibilitatea de reducere la 9 mg pe zi) au înregistrat la 6 săptămâni rezultate PANSS superioare față de placebo. În grupul dozei mai mici în cadrul studiului cu două valori de doze (6 mg pe zi cu posibilitatea de reducere la 3 mg pe zi), INVEGA nu a fost semnificativ diferită de placebo conform măsurătorilor PANSS. Doza de 3 mg a fost administrată unui număr redus de subiecți în cadrul ambelor studii și nu a putut fi stabilită eficacitatea acestei doze. Au fost înregistrate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale simptomelor maniacale măsurate de YMRS (scala secundară de eficacitate) în rândul pacienților incluși în studiul cu doze flexibile și al celor cărora li s-a administrat doza mai mare de INVEGA în cadrul celui de-al doilea studiu.

Considerând rezultatele cumulate ale ambelor studii (date centralizate de studiu), la momentul final INVEGA a îmbunătățit simptomele psihotice și maniacale din tulburarea schizoafectivă față de placebo când a fost administrată fie ca monoterapie, fie în asocieră cu stabilizatori de dispoziție și/sau antidepressive. Cu toate acestea, per global intensitatea efectului observat ca urmare a măsurătorilor PANSS și YMRS în cadrul monoterapiei a fost mai mare decât în cazul administrării concomitente de antidepressive și/sau de stabilizatori de dispoziție. Mai mult, în rândul populației globale, INVEGA nu a fost eficace la subgrupul de pacienți cărora li s-a administrat concomitent un stabilizator de dispoziție și un antidepressiv în ceea ce privește simptomele psihotice, dar numărul lor a fost mic (30 respondenți în grupul paliperidonă și 20 de respondenți în grupul placebo). În plus, în studiul SCA-3001 în rândul populației în Intenție-de-Tratament (ITT), efectul asupra simptomelor psihotice măsurat de PANSS a fost evident mai puțin pronunțat și nu a atins semnificația statistică la pacienții cărora li s-a administrat concomitent stabilizatori de dispoziție și/sau antidepressive. Nu a fost demonstrat un efect al INVEGA asupra simptomelor depresive în aceste studii, dar a fost demonstrat într-un studiu pe termen lung cu paliperidonă injectabilă cu eliberare prelungită (descriș mai jos în această secțiune).

O examinare a subgrupurilor de populație nu a evidențiat nicio dovadă privind diferențierea responsivității bazată pe sex, vârstă sau regiune geografică. Datele au fost insuficiente pentru a cerceta efectele diferențiate pe criteriul rasei. De asemenea, eficacitatea a fost evaluată prin calcularea răspunsului la tratament (definit ca o scădere a scorului total PANSS  $\geq 30\%$  și a scorului CGI-C  $\leq 2$ ) ca și criteriu final de evaluare secundar.

Studii pentru tulburarea schizoafectivă: Parametrul primar de eficacitate, Modificarea scorului total PANSS față de valoarea inițială în studiile R076477-SCA-3001 și R076477-SCA-3002: Setul de analiză Intenție-de-Tratament				
	Placebo	INVEGA Doză mai mică (3-6 mg)	INVEGA Doză mai mare (9-12 mg)	INVEGA Doză flexibilă (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N=107)	(N=105)	(N=98)	
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Valoarea medie a modificării (DS)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
Valoarea p (vs. placebo)		0,187	0,003	
Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N=93)			(N=211)
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Valoarea medie a modificării (DS)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
Valoarea p (vs. placebo)				<0,001
Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)				-13,5 (2,63)

Notă: Modificarea negativă a scorului indică ameliorare. LOCF (last observation carried forward) = ultima observație raportată.

Studii pentru tulburarea schizoafectivă: Parametrul secundar de eficacitate, Procentul de subiecți cu statut responsiv la criteriul LOCF: Studiile R076477-SCA-3001 și R076477-SCA-3002: Setul de analiză Intenție-de-Tratament				
	Placebo	INVEGA Doza mai mică (3-6 mg)	INVEGA Doza mai mare (9-12 mg)	INVEGA Doza flexibilă (3-12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
Responsiv, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Non-responsiv, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
Valoarea p (vs placebo)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
Responsiv, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Non-responsiv, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
Valoarea p (vs placebo)	--			0,046

Răspunsul definit ca scădere a scorului total PANSS  $\geq 30\%$  și a scorului CGI-C  $\leq 2$  față de valoarea inițială

Într-un studiu pe termen lung conceput să evalueze menținerea efectului, paliperidona injectabilă cu acțiune prelungită a fost semnificativ mai eficace decât placebo în menținerea controlului simptomelor și amânarea recăderilor simptomelor psihotice, maniacale, depresive din tulburarea schizoafectivă. După ce au fost tratați cu succes pentru un episod psihotic acut sau pentru modificarea dispoziției timp de 13 săptămâni și stabilizați pentru încă 12 săptămâni, cu paliperidonă injectabilă cu acțiune prelungită (doze variind de la 50 mg până la 150 mg), în faza de prevenție a recăderilor a studiului, pacienții au fost randomizați dublu-orb timp de 15 luni, pentru a continua fie cu paliperidonă injectabilă cu eliberare prelungită, fie cu placebo până la apariția unei recăderi a simptomelor schizoafective. Studiul a arătat un timp semnificativ mai lung până la recădere la pacienții cărora li s-a administrat paliperidonă injectabilă cu acțiune prelungită comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu INVEGA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tulburărilor schizoafective. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

### Eficacitatea INVEGA în tratamentul schizofreniei la adolescenți cu vârste între 12 și 14 ani nu a fost stabilită.

Eficacitatea INVEGA la adolescenți cu schizofrenie (INVEGA N = 149, placebo N = 51) a fost studiată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 6 săptămâni în care s-a utilizat un design cu grup de tratament în doză fixă în funcție de greutatea corporală, în intervalul de dozare de la 1,5 mg pe zi la 12 mg pe zi. Subiecții aveau vârste cuprinse între 12 și 17 ani și întruneau criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Eficacitatea a fost evaluată folosind scorul PANSS. Acest studiu a demonstrat eficacitatea INVEGA la adolescenți cu schizofrenie la grupul la care s-a utilizat doza medie. Secundar analizei dozei s-a demonstrat eficacitatea dozelor de 3 mg, 6 mg, și 12 mg administrate o dată pe zi.

Studiul la adolescenți cu schizofrenie: R076477-PSZ-3001: cu durata de 6 săptămâni, în doză fixă, controlat placebo, Setul de analiză Intenție de Tratament. Modificarea criteriului final de evaluare LOCF față de momentul inițial				
	Placebo N=51	INVEGA Doză mică 1,5 mg N=54	INVEGA Doză medie 3 sau 6 mg* N=48	INVEGA Doză mare 6 sau 12 mg** N=47
<b>Modificarea scorului PANSS</b>				
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Valoarea medie a modificării (DS)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
Valoarea p (vs. placebo)		0,508	0,006	0,086
Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Analiza răspunsului</b>				
Responsiv, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Non-responsiv, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
Valoarea p (vs placebo)		0,479	0,001	0,043
Răspunsul definit ca scădere a scorului total PANSS $\geq$ 20% față de valoarea inițială Obs.: modificarea în negativ a scorului indică îmbunătățire. LOCF (last observation carried forward) = ultima observație raportată.				

\*Grupul cu doză medie: 3 mg pentru subiecți < 51 kg, 6 mg pentru subiecți  $\geq$  51 kg

\*\*Grupul cu doză mare: 6 mg pentru subiecți < 51 kg, 12 mg pentru subiecți  $\geq$  51 kg

Eficacitatea INVEGA în cadrul unui interval flexibil de dozare de la 3 mg pe zi până la 9 mg pe zi la adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu schizofrenie (INVEGA N = 112, aripiprazol N = 114) a fost de asemenea evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ care a inclus o fază de tratament activ, dublu-orb, cu durata de 8 săptămâni, și o fază de întreținere în regim dublu-orb, cu durata de 18 săptămâni. Modificarea scorurilor totale PANSS de la momentul inițial până în săptămâna 8 și săptămâna 26 a fost similară numeric între grupurile de tratament cu INVEGA și aripiprazol. În plus, diferența între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește procentul de pacienți care prezentau o îmbunătățire  $\geq$  20% a scorului total PANSS în săptămâna 26 a fost similară numeric.

Studiul la adolescenți cu schizofrenie: R076477-PSZ-3003: cu durata de 26 săptămâni, cu doză flexibilă, controlat activ, Setul de analiză Intenție de Tratament. Modificarea criteriului final de evaluare LOCF față de momentul inițial		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazol 5-15 mg N=114

<b>Modificarea scorului PANSS</b> <b>Criteriul final de evaluare după 8 săptămâni de tratament activ</b>		
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Valoarea medie a modificării (DS)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
Valoarea p (vs. aripiprazol)	0,935	
Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)	0,1 (1,83)	
<b>Modificarea scorului PANSS</b> <b>Criteriul final de evaluare la 26 săptămâni</b>		
Valoarea medie la momentul inițial (DS)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Valoarea medie a modificării (DS)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
Valoarea p (vs. aripiprazol)	0,877	
Dif. metoda celor mai mici pătrate (ES)	-0,3 (2,20)	
<b>Analiza răspunsului</b> <b>Criteriul final de evaluare la 26 săptămâni</b>		
Responsiv, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Non-responsiv, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
Valoarea p (vs. aripiprazol)	0,444	

Răspunsul definit ca scădere a scorului total PANSS  $\geq 20\%$  față de valoarea inițială

Obs.: modificarea în negativ a scorului indică îmbunătățire. LOCF (last observation carried forward) = ultima observație raportată.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica paliperidonei după administrarea de INVEGA este proporțională cu doza în limitele intervalului de dozaj recomandat (3 până la 12 mg).

### Absorbție

După o doză unică, INVEGA demonstrează o rată de eliberare graduală ascendentă, permițând concentrațiilor plasmatice de paliperidonă să crească constant pentru a atinge concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) la aproximativ 24 de ore după administrare. În cazul administrării INVEGA o dată pe zi, concentrațiile paliperidonei la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 4-5 zile la cei mai mulți dintre pacienți.

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei. Caracteristicile de eliberare ale INVEGA au ca rezultat fluctuații minime între concentrația serică minimă și maximă în comparație cu cele observate cu risperidona cu eliberare imediată (indexul de fluctuație de 38% față de 125%).

Biodisponibilitatea orală absolută a paliperidonei după administrarea de INVEGA este de 28% (Î 90% de 23-33%).

Administrarea de comprimate cu eliberare prelungită de paliperidonă cu o masă standard hiperlipidică/hipercalorică crește  $C_{max}$  și ASC ale paliperidonei cu până la 50-60%, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

### Distribuție

Paliperidona se distribuie rapid. Volumul aparent de distribuție este de 487 l. Legarea paliperidonei de proteinele plasmatice este de 74%. Aceasta se leagă în principal de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă și albumină.

### Metabolizare și eliminare

La o săptămână după administrarea unei doze orale unice de 1 mg de  $^{14}C$ -paliperidonă cu eliberare imediată, 59% din doză a fost excretată nemodificată în urină, indicând că paliperidona nu este metabolizată în mare parte în ficat. Aproximativ 80% din radioactivitatea administrată este regăsită în urină și 11% în fecale. Patru căi metabolice au fost identificate *in vivo*, niciuna dintre acestea creditată cu mai mult decât 6,5% din doză: dealchilare, hidroxilare, dehidrogenare și scindare benzisoxazolică. Cu toate că studiile *in vitro* sugerează un rol pentru CYP2D6 și CYP3A4 în metabolizarea paliperidonei, nu există nicio dovadă *in vivo* că aceste izoenzime joacă un rol important în metabolizarea paliperidonei.

Analizele de farmacocinetică populațională nu indică nicio diferență decelabilă în clearance-ul aparent al paliperidonei după administrarea de INVEGA între metabolizatorii puternici și metabolizatorii slabi ai substraturilor CYP2D6. Studiile *in vitro* pe microzomii hepatici umani au arătat că paliperidona nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor prin intermediul izoenzimelor citocromului P450, inclusiv CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de circa 23 de ore.

Studiile *in vitro* au demonstrat că paliperidona este un substrat P-gp și un inhibitor slab al P-gp la concentrații ridicate. Nu sunt disponibile niciun fel de date *in vivo* și importanța clinică este necunoscută.

#### Insuficiență hepatică

Paliperidona nu este metabolizată în mare parte în ficat. Într-un studiu care a inclus subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B în clasificarea Child-Pugh) concentrațiile plasmatice ale paliperidonei libere au fost similare celor ale subiecților sănătoși. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C în clasificarea Child-Pugh).

#### Insuficiență renală

Eliminarea paliperidonei a scăzut cu scăderea funcției renale. Clearance-ul total al paliperidonei a fost redus la subiecții cu scădere a funcției renale cu 32% în insuficiența renală ușoară (Clearance creatinină [ $Cl_{Cr}$ ] = 50 la < 80 ml/min), cu 64% în cea moderată ( $Cl_{Cr}$  = 30 la < 50 ml/min) și 71% în cea severă ( $Cl_{Cr}$  = < 30 ml/min). Media timpului terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare a paliperidonei a fost de 24, 40 și 51 de ore la subiecții cu, respectiv, insuficiență renală ușoară, moderată și severă în comparație cu 23 de ore la subiecții cu funcție renală normală ( $Cl_{Cr}$  ≥ 80 ml/min).

#### Vârstnici

Datele rezultate dintr-un studiu de farmacocinetică la subiecți vârstnici (≥ 65 de ani, n = 26) au indicat faptul că clearance-ul aparent al paliperidonei la starea de echilibru după administrarea de INVEGA a fost cu 20% mai scăzut în comparație cu cel al subiecților sănătoși. Totuși, nu a existat un efect decelabil al vârstei în analiza farmacocineticii populaționale implicând subiecții cu schizofrenie după corectarea scăderii legată de vârstă a  $Cl_{Cr}$ .

#### Adolescenți

Expunerea sistemică la paliperidonă la adolescenți (cu vârsta de 15 ani și peste) a fost comparabilă cu cea observată la adulți. La adolescenții cu o greutate corporală < 51 kg, s-a observat o expunere mai mare cu 23% comparativ cu adolescenții cu greutatea ≥ 51 kg. Vârsta nu a influențat expunerea la paliperidonă.

#### Apartenență etnică

După administrarea de INVEGA, analiza farmacocinetică populațională nu a adus dovezi despre diferențe legate de originea etnică în farmacocinetica paliperidonei.

#### Sex

Clearance-ul aparent al paliperidonei după administrarea de INVEGA este cu aproximativ 19% mai scăzut la femei decât la bărbați. Această diferență este explicată în cea mai mare parte prin diferențele în ceea ce privește masa corporală non-adipoasă și clearance-ul creatininei între bărbați și femei.

#### Statutul de fumător

Pe baza studiilor *in vitro* utilizând enzime hepatice umane, paliperidona nu este un substrat pentru CYP1A2; de aceea, fumatul nu ar trebui să aibă un efect asupra farmacocineticii paliperidonei. O evaluare farmacocinetică populațională a arătat o expunere ușor mai scăzută la paliperidonă la fumători în comparație cu nefumătorii. Totuși, este puțin probabil ca diferența să fie de importanță clinică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studii de toxicitate cu doze repetate de paliperidonă la șobolan și câine au arătat în principal efecte farmacologice, precum sedare și efecte mediate de prolactină la nivelul glandelor mamare și organelor

genitale. Paliperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În studiile asupra funcției de reproducere la șobolan, efectuate cu risperidonă, care este convertită în proporție mare la paliperidonă la șobolan și om, s-a observat o reducere a greutateii la naștere și a supraviețuirii descendenților. Alți antagoniști ai dopaminei, când sunt administrați animalelor gestante, au determinat efecte nocive asupra învățării și dezvoltării motorii a descendenților. Paliperidona nu a fost genotoxică într-o baterie de teste. În studiile de carcinogenitate orală cu risperidonă la șobolani și șoareci au fost observate creșterea numărului de adenoame ale glandei pituitare (șoareci), adenoame ale pancreasului endocrin (șobolan) și adenoame ale glandelor mamare (ambele specii). Aceste tumori pot fi corelate cu un antagonism prelungit al receptorilor D2 dopaminergici și cu hiperprolactinemia. Nu este cunoscută importanța acestor informații despre aceste tumori ale rozătoarelor în termenii riscului pentru om.

În cadrul unui studiu cu durata de 7 săptămâni pentru evaluarea toxicității la pui de șobolani la care s-au administrat doze orale de paliperidonă de până la 2,5 mg/kg/zi, ceea ce corespunde unei expuneri aproximativ egale cu expunerea clinică pe baza ASC, nu au fost observate efecte asupra creșterii, maturizării sexuale și funcției de reproducere. Paliperidona nu a afectat la masculi dezvoltarea neuro-comportamentală la doze de până la 2,5 mg/kg/zi. La 2,5 mg/kg/zi la femele, a fost observat un efect asupra învățării și memoriei. Acest efect nu a fost observat după întreruperea tratamentului. Într-un studiu cu durata de 40 săptămâni pentru evaluarea toxicității la pui de câine la care s-au administrat doze orale de risperidonă (care este convertită în proporție mare la paliperidonă) de până la 5 mg/kg/zi, au fost observate efecte asupra maturizării sexuale, a creșterii oaselor lungi și a densității minerale la nivelul femurului la de trei ori expunerea clinică pe baza ASC.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **3 mg**

##### *Nucleu:*

Oxid de polietilenă 200K  
Clorură de sodiu  
Povidonă (K29-32)  
Acid stearic  
Butilhidroxitoluen (E321)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid de polietilenă 7000K  
Oxid roșu de fer (E172)  
Hidroxietilceluloză  
Polietilenglicol 3350  
Acetat de celuloză

##### *Înveliș:*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Lactoză monohidrat  
Triacetină  
Ceară de carnauba

##### *Cerneală de inscripționare:*

Oxid negru de fer (E172)  
Propilenglicol  
Hipromeloză

#### **6 mg**

##### *Nucleu:*

Oxid de polietilenă 200K  
Clorură de sodiu

Povidonă (K29-32)  
Acid stearic  
Butilhidroxitoluen (E321)  
Oxid de polietilenă 7000K  
Oxid roșu de fer (E172)  
Hidroxietylceluloză  
Polietilenglicol 3350  
Acetat de celuloză

*Înveliș:*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Polietilenglicol 400  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Ceară de carnauba

*Cerneală de inscripționare:*

Oxid negru de fer (E172)  
Propilenglicol  
Hipromeloză

**9 mg**

*Nucleu:*

Oxid de polietilenă 200K  
Clorură de sodiu  
Povidonă (K29-32)  
Acid stearic  
Butilhidroxitoluen (E321)  
Oxid de polietilenă 7000K  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)  
Hidroxietylceluloză  
Polietilenglicol 3350  
Acetat de celuloză

*Înveliș:*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Polietilenglicol 400  
Oxid roșu de fer (E172)  
Ceară de carnauba

*Cerneală de inscripționare:*

Oxid negru de fer (E172)  
Propilenglicol  
Hipromeloză

**12 mg**

*Nucleu:*

Oxid de polietilenă 200K  
Clorură de sodiu  
Povidonă (K29-32)  
Acid stearic  
Butilhidroxitoluen (E321)  
Oxid de polietilenă 7000K  
Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)  
Hidroxietilceluloză  
Polietilenglicol 3350  
Acetat de celuloză

*Înveliș:*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Polietilenglicol 400  
Oxid galben de fer (E172)  
Ceară de carnauba

*Cerneală de inscripționare:*

Oxid negru de fer (E172)  
Propilenglicol  
Hipromeloză

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de păstrare**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Flacoane: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane:

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) de culoare albă cu sigiliu și sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă. Fiecare flacon conține două plicuri (din polietilenă de uz alimentar) cu desicant care conțin silicagel (dioxid de siliciu) 1 g.

Ambalaje cu 30 și 350 comprimate cu eliberare prelungită.

Blistere:

Policlorură de vinil (PVC) laminată cu policloro-trifluoretilenă (PCTFE)/aluminu în strat perforabil.  
Ambalaje cu 14, 28, 30, 49, 56 și 98 de comprimate cu eliberare prelungită.

sau

Policlorură de vinil de culoare albă (PVC) laminată cu policloro-trifluoroetilen (PCTFE)/strat perforabil de aluminiu.

Ambalaje cu 14, 28, 49, 56 și 98 comprimate cu eliberare prelungită.

sau

Blister cu protecție pentru copii din poliamidă orientată (OPA)- Aluminiu-Policlorură de vinil (PVC)/aluminiu perforabil.



Ambalaje cu 14, 28, 49, 56 și 98 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI(ILOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **3 mg**

EU/1/07/395/001 - 005  
EU/1/07/395/021 - 025  
EU/1/07/395/041 - 044  
EU/1/07/395/057 - 058  
EU/1/07/395/065 - 067

### **6 mg**

EU/1/07/395/006 - 010  
EU/1/07/395/026 - 030  
EU/1/07/395/045 - 048  
EU/1/07/395/059 - 060  
EU/1/07/395/068 - 070

### **9 mg**

EU/1/07/395/011 - 015  
EU/1/07/395/031 - 035  
EU/1/07/395/049 - 052  
EU/1/07/395/061 - 062  
EU/1/07/395/071 - 073

### **12 mg**

EU/1/07/395/016 - 020  
EU/1/07/395/036 - 040  
EU/1/07/395/053 - 056  
EU/1/07/395/063 - 064  
EU/1/07/395/074 - 076

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 iunie 2007

Data ultimei reautorizări: 14 mai 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI TILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele privind depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament, sunt stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și toate modificările ulterioare publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU BLISTER PVC-PCTFE/ALUMINIU (pentru blister alb și transparent)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită

paliperidonă

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 3 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 6 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 9 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 12 mg

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Comprimate 3 mg

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate cu eliberare prelungită  
28 comprimate cu eliberare prelungită  
30 comprimate cu eliberare prelungită  
49 comprimate cu eliberare prelungită  
56 comprimate cu eliberare prelungită  
98 comprimate cu eliberare prelungită

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A se înghiți întreg, a nu se mesteca, diviza sau zdrobi comprimatul.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/065 – blister transparent  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/001 - blister transparent  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/002 - blister transparent  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/003 - blister transparent  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/004 - blister transparent  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/005 - blister transparent

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/066 – blister alb  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/021 - blister alb  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/022 - blister alb  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/023 - blister alb  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/024 - blister alb  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/025 - blister alb

6 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/068 - blister transparent  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/006 - blister transparent  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/007 - blister transparent  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/008 - blister transparent  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/009 - blister transparent  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/010 - blister transparent

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/069 - blister alb  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/026 - blister alb  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/027 - blister alb  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/028 - blister alb  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/029 - blister alb  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/030 - blister alb



9 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/071 - blister transparent  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/011 - blister transparent  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/012 - blister transparent  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/013 - blister transparent  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/014 - blister transparent  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/015 - blister transparent

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/072 - blister alb  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/031 - blister alb  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/032 - blister alb  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/033 - blister alb  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/034 - blister alb  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/035 - blister alb

12 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/074 - blister transparent  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/016 - blister transparent  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/017 - blister transparent  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/018 - blister transparent  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/019 - blister transparent  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/020 - blister transparent

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/075 - blister alb  
28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/036 - blister alb  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/037 - blister alb  
49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/038 - blister alb  
56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/039 - blister alb  
98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/040 - blister alb

### 13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

### 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

### 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

### 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

### 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PVC-PTFE/ALU CU 7 ȘI 10 COMPRIMATE (pentru blister alb și transparent)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită

paliperidonă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU BLISTER OPA-ALUMINIU-PVC/ALUMINIU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită

paliperidonă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 3 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 6 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 9 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 12 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Comprimate 3 mg.  
Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate cu eliberare prelungită  
28 comprimate cu eliberare prelungită  
49 comprimate cu eliberare prelungită  
56 comprimate cu eliberare prelungită  
98 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
A se înghiți întreg, a nu se mesteca, diviza sau zdrobi comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL  
NUTREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT)  
NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/067

28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/041

49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/042

56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/043

98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/044

6 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/070

28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/045

49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/046

56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/047

98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/048

9 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/073

28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/049

49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/050

56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/051

98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/052

12 mg

14 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/076

28 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/053

49 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/054

56 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/055

98 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/056

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU  
FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER OPA-ALU-PVC/ALU CU 7 COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită

paliperidonă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sa, Du

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită

paliperidonă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 3 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 6 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 9 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 12 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Comprimate 3 mg.  
Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate cu eliberare prelungită  
350 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
A se înghiți întreg, a nu se mesteca, diviza sau zdrobi comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU  
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT)  
NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/057  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/058

6 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/059  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/060

9 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/061  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/062

12 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/063  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/064

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

## **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

## **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită  
INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită

paliperidonă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 3 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 6 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 9 mg  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține paliperidonă 12 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Comprimate 3 mg

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate cu eliberare prelungită  
350 comprimate cu eliberare prelungită

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A se înghiți întreg, a nu se mesteca, diviza sau zdrobi comprimatul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/057  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/058

6 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/059  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/060

9 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/061  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/062

12 mg  
30 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/063  
350 comprimate cu eliberare prelungită - EU/1/07/395/064

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**INVEGA 3 mg comprimate cu eliberare prelungită**  
**INVEGA 6 mg comprimate cu eliberare prelungită**  
**INVEGA 9 mg comprimate cu eliberare prelungită**  
**INVEGA 12 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Paliperidonă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct.4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este INVEGA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați INVEGA
3. Cum să luați INVEGA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INVEGA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este INVEGA și pentru ce se utilizează**

INVEGA conține substanța activă paliperidonă care aparține grupei de medicamente antipsihotice.

INVEGA este utilizat în tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste.

Schizofrenia este o tulburare cu simptome cum sunt auzirea, vederea sau perceperea unor lucruri care nu sunt acolo, convingeri greșite, suspiciune exagerată, izolare socială, vorbire incoerentă și aplatizare comportamentală și afectivă. Persoanele cu această tulburare se pot de asemenea simți deprimare, anxioase, vinovate sau încordate.

INVEGA este de asemenea utilizat în tratamentul tulburării schizoafective la adulți.

Tulburarea schizoafectivă este o tulburare mintală în care o persoană prezintă o asociere de simptome de schizofrenie (enumerare mai sus), pe lângă simptomele de modificări ale dispoziției (senzație de stare de bună dispoziție exagerată, senzație de tristețe, senzație de agitație, confuzie mintală, insomnie, logoree, pierdere a interesului pentru activitățile de zi cu zi, somn în exces sau lipsa somnului, poftă de mâncare în exces sau lipsa poftei de mâncare și gânduri de sinucidere care revin).

INVEGA poate ajuta la atenuarea simptomelor bolii dumneavoastră și poate opri revenirea acestora.

### **2. Ce trebuie să știți înainte de a lua INVEGA**

#### **Nu luați INVEGA**

- dacă sunteți alergic la paliperidonă, risperidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați INVEGA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Pacienții cu tulburare schizoafectivă în tratament cu acest medicament trebuie monitorizați cu atenție pentru o potențială schimbare de la simptome maniacale la simptome depresive.
- Acest medicament nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Totuși, pacienții vârstnici cu demență, care sunt tratați cu alte tipuri similare de medicamente, pot avea un risc crescut de accident vascular sau deces. (vezi punctul 4, Reacții adverse posibile).
- dacă aveți boala Parkinson sau demență.
- dacă ați fost diagnosticat vreodată cu o boală ale cărei simptome includ temperatură ridicată și rigiditate musculară (cunoscută de asemenea ca sindromul neuroleptic malign).
- dacă ați avut vreodată mișcări anormale ale limbii sau feței (diskinezie tardivă).  
Trebuie să știți că aceste două boli pot fi determinate de acest tip de medicamente.
- dacă știți că ați avut în trecut valori scăzute ale globulelor albe în sânge (care ar fi putut fi cauzate sau nu de alte medicamente).
- dacă aveți diabet zaharat sau sunteți predispus la diabet zaharat.
- dacă aveți o boală de inimă sau urmați un tratament pentru o boală de inimă care vă predispune la tensiune arterială scăzută.
- dacă aveți epilepsie.
- dacă aveți dificultate la înghițit, tulburări la nivelul stomacului sau intestinului care reduc capacitatea dumneavoastră de a înghiți sau de a tranzita alimentele prin mișcări intestinale normale.
- dacă aveți boli asociate cu diaree.
- dacă aveți probleme cu rinichii.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți erecție prelungită și/sau dureroasă.
- dacă aveți dificultăți în menținerea temperaturii corporale centrale sau sunteți expus la supraîncălzire.
- dacă aveți o cantitate anormal de mare a hormonului prolactină în sângele dumneavoastră sau dacă aveți o eventuală tumoră dependentă de prolactină.
- dacă dumneavoastră sau alt membru al familiei dumneavoastră aveți/are antecedente de formare a cheagurilor de sânge, deoarece medicamentele antipsihotice au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, vă rugăm să-l informați pe medicul dumneavoastră, pentru că acesta poate dori să vă ajusteze doza sau să vă monitorizeze o perioadă de timp.

Deoarece la pacienții tratați cu INVEGA s-a observat foarte rar scăderea periculoasă a unui anumit tip de globule albe din sânge necesare pentru a lupta împotriva infecției, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice numărul de globule albe din sânge.

INVEGA poate determina creșterea în greutate. O creștere semnificativă în greutate poate afecta în mod negativ sănătatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să vă măsoare în mod regulat greutatea corporală.

Deoarece la pacienții tratați cu INVEGA s-a observat diabet zaharat sau agravare a diabetului zaharat pre-existent, medicul dumneavoastră va trebui să verifice semnele de hiperglicemie. La pacienții cu diabet zaharat pre-existent, glicemia trebuie monitorizată regulat.

În timpul unei operații la nivelul ochiului, care vi se efectuează din cauza opacității cristalinului (intervenție chirurgicală pentru cataractă), pupila (partea circulară neagră din mijlocul ochiului) poate să nu crească în dimensiune atât cât este necesar. De asemenea, irisul (partea colorată a ochiului), poate deveni flasc în timpul intervenției chirurgicale și acest fapt poate duce la leziuni ale ochiului. Dacă sunteți planificat pentru a avea o operație la ochi, asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră oftalmolog că luați acest medicament.

## **Copii și adolescenți**

INVEGA nu este recomandat pentru utilizare în tratamentul schizofreniei la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani.

INVEGA nu este recomandat pentru utilizare în tratamentul tulburării schizoafective la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Acest lucru este determinat de faptul că nu se cunoaște dacă este sigur sau eficient la aceste grupe de vârstă.

## **Alte medicamente și INVEGA**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Anomaliile ale funcției electrice a inimii pot apărea atunci când acest medicament este luat împreună cu anumite medicamente pentru inimă care controlează ritmul inimii sau alte tipuri de medicamente cum sunt antihistaminice, antimalarice sau alte antipsihotice.

Deoarece acest medicament acționează în principal la nivelul creierului, pot apărea interferențe din partea altor medicamente (sau alcool etilic) care acționează la același nivel, determinate de efectul cumulativ asupra funcției creierului.

Deoarece acest medicament poate să scadă tensiunea arterială, este necesară prudență atunci când acest medicament este luat cu alte medicamente care scad tensiunea arterială.

Acest medicament poate reduce efectul medicamentelor utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson și sindromului picioarelor neliniștite (de exemplu, levodopa).

Efectul acestui medicament poate fi influențat dacă luați medicamente care afectează viteza mișcărilor intestinului (de exemplu, metoclopramida).

Reducerea dozei acestui medicament trebuie luată în considerare atunci când acest medicament se administrează concomitent cu valproatul.

Nu este recomandată utilizarea risperidonei administrată oral împreună cu acest medicament, având în vedere că asocierea acestor două medicamente poate determina creșterea reacțiilor adverse.

INVEGA trebuie utilizat cu precauție în asociere cu medicamente care intensifică activitatea sistemului nervos central (psihostimulante precum metilfenidat).

## **INVEGA cu alcool etilic**

Consumul de alcool etilic trebuie evitat atunci când luați acest medicament.

## **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați acest medicament în cursul sarcinii, dacă acest lucru nu a fost discutat cu medicul dumneavoastră.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuții ale căror mame au utilizat paliperidonă în ultimul trimestru (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme la respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă contactați medicul.

Nu trebuie să alăptați câtă vreme luați acest medicament.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În cursul tratamentului cu acest medicament pot apărea amețeli și probleme de vedere (vezi punctul 4, Reacții adverse posibile). Acestea trebuie luate în considerare atunci când este necesară atenție completă, de exemplu când conduceți un vehicul sau folosiți utilaje.

## **Comprimatul de 3 mg de INVEGA conține lactoză**

Comprimatul de 3 mg al acestui medicament conține lactoză, un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.



### **INVEGA conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să luați INVEGA**

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

#### **Utilizare la adulți**

Doza recomandată la adulți este de 6 mg, o dată pe zi, luată dimineața. Doza poate fi mărită sau redusă de către medicul dumneavoastră în limita a 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi, pentru schizofrenie sau 6 mg până la 12 mg, o dată pe zi, pentru tulburarea schizoafectivă. Acest lucru depinde de cât de bine acționează medicamentul în cazul dumneavoastră.

#### **Utilizare la adolescenți**

Doza inițială recomandată în tratamentul schizofreniei la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste este de 3 mg, o dată pe zi, administrată dimineața.

La adolescenții cu o greutate corporală de 51 kg sau peste, doza poate fi crescută în intervalul 6 mg - 12 mg, o dată pe zi.

La adolescenții cu o greutate corporală sub 51 kg, doza poate fi crescută la 6 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră va decide care este doza de care aveți nevoie. Cantitatea pe care o luați depinde de cât de bine acționează medicamentul în cazul dumneavoastră.

#### **Cum și când trebuie să luați INVEGA**

Acest medicament trebuie luat pe cale orală, înghițit întreg cu apă sau alte lichide. Nu trebuie mestecat, divizat sau zdrobit.

Acest medicament trebuie luat în fiecare dimineață cu alimente sau pe nemâncate, dar în același mod în fiecare zi. Nu alternați între a lua acest medicament cu alimente într-o zi și pe nemâncate în ziua următoare.

Substanța activă, paliperidona, se dizolvă odată ce comprimatul este înghițit, iar învelișul comprimatului se elimină din corp ca deșeu.

#### **Pacienți cu probleme ale rinichilor**

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza din acest medicament conform capacității de funcționare a rinichilor dumneavoastră.

#### **Vârstnici**

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza din acest medicament dacă funcția rinichilor dumneavoastră este diminuată.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din INVEGA**

Contactați imediat medicul dumneavoastră. Puteți avea stare de somnolență, oboseală, mișcări anormale ale corpului, probleme la mers și stat în picioare, amețeli provocate de tensiunea arterială mică sau bătăi anormale ale inimii.

#### **Dacă uitați să luați INVEGA**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă omiteți o doză, luați doza următoare în ziua ce urmează dozei uitate. Dacă omiteți două sau mai multe doze, contactați medicul dumneavoastră.

### **Dacă încetați să luați INVEGA**

Nu încetați să luați acest medicament deoarece veți pierde efectele medicamentului. Nu trebuie să opriți administrarea acestui medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să procedați astfel, pentru că simptomele bolii dumneavoastră pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:**

- aveți cheaguri de sânge în vene, în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și înroșire a picioarelor), care se pot deplasa prin vasele de sânge până la nivelul plămânilor și pot determina durere la nivelul pieptului și dificultăți în respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, solicitați imediat sfatul medicului.
- aveți demență și prezentați o modificare bruscă a stării dumneavoastră mintale sau slăbiciune instalată brusc sau amorțeală a feței, a brațelor sau a picioarelor, în special pe o parte sau vorbire neclară, chiar și pentru o perioadă scurtă de timp. Acestea pot fi semnele unui accident vascular cerebral.
- aveți febră, rigiditate musculară, transpirații sau reducere a nivelului de conștiență (o boală numită "sindrom neuroleptic malign"). Este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.
- sunteți bărbat și aveți erecție prelungită sau dureroasă. Acest fapt se numește priapism. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.
- aveți mișcări involuntare ritmice ale limbii, gurii și feței. Poate fi necesară întreruperea tratamentului cu paliperidonă.
- este posibil să manifestați o reacție alergică severă caracterizată prin febră, umflare a gurii, feței, buzelor sau limbii, respirație dificilă, mâncărimi ale pielii, erupții trecătoare pe piele și uneori scădere a tensiunii arteriale (culminând cu o "reacție anafilactică").

### **Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane**

- incapacitatea de a dormi sau de a rămâne adormit
- parkinsonism: această afecțiune poate include mișcări ale corpului încete sau afectate, senzație de încordare sau rigiditate musculară (mișcările dumneavoastră devin sacadate) și, uneori, chiar o senzație de „înghețare“ a mișcărilor și apoi repornire. Alte semne de parkinsonism includ mers lent târșăit, un tremor în repaus, creștere a secreției salivare și/sau senzație de gură apoasă, față lipsită de expresie.
- neliniște
- senzație de somnolență sau stare de alertă scăzută
- dureri de cap.

### **Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane:**

- infecții la nivelul pieptului (bronșită), manifestări asemănătoare gripei, infecții ale sinusurilor, infecții de tract urinar, stare de boală asemănătoare cu gripa
- creștere în greutate, creștere a poftei de mâncare, scădere în greutate, scădere a poftei de mâncare
- stare de exaltare (manie), iritabilitate, depresie, anxietate
- distonie: aceasta este o stare care implică contracții musculare involuntare încetinite sau susținute. Deși poate implica orice parte a corpului (având ca rezultat o postură anormală), distonia implică adesea mușchii feței, producând mișcări anormale ale ochilor, gurii, limbii sau maxilarului.
- amețeli
- diskinezie: aceasta este o stare care implică mișcări musculare involuntare și poate include mișcări repetitive, spastice sau neregulate sau spasmodice
- tremor (tremurături)
- vedere încețoșată

- o întrerupere în activitatea de conducere între părțile superioare și inferioare ale inimii, conducere electrică a inimii anormală, prelungire a intervalului QT al inimii dumneavoastră, bătăi lente ale inimii, bătăi rapide ale inimii
- scădere a tensiunii arteriale la ridicatul în picioare (consecutiv, unele persoane care iau INVEGA pot avea o senzație de leșin, amețeli sau de leșin la ridicarea bruscă sau la statul în picioare), tensiune arterială mare
- durere în gât, tuse, nas înfundat
- durere abdominală, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, indigestie, gură uscată, dureri de dinți
- valori crescute ale transaminazelor în sânge
- mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- dureri osoase sau musculare, dureri de spate, durere articulară
- pierdere a ciclului menstrual
- febră, slăbiciune, fatigabilitate (oboseală).

### **Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane**

- pneumonie, infecție a căilor respiratorii, infecție a vezicii urinare, infecție a urechii, amigdalită
- număr scăzut de celule albe, reducere a numărului de trombocite (celule din sânge care ajută la oprirea sângerărilor), anemie, scădere a globulelor roșii din sânge
- INVEGA poate crește cantitatea unui hormon denumit "prolactină" identificat cu ocazia unui test de sânge (care poate sau nu să determine manifestări). Atunci când apar manifestările unei prolactine crescute în sânge, acestea pot include: (la bărbați) umflare a sânilor, dificultăți de a obține sau de a menține o erecție sau alte disfuncții sexuale, (la femei) disconfort la nivelul sânilor, scurgere de lapte din sâni, absență a menstruației sau alte tulburări menstruale.
- diabet zaharat sau înrăutățire a unui diabet zaharat, glicemie crescută, creșterea taliei, pierdere a poftei de mâncare determinând malnutriție și greutate corporală scăzută, trigliceride (o grăsime) crescute în sânge.
- tulburări de somn, confuzie, libido scăzut, incapacitate de a avea orgasm, nervozitate, coșmaruri
- diskinezie tardivă (spasme sau convulsii incontrolabile la nivelul feței, limbii sau altor părți ale corpului). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți mișcări ritmice involuntare ale limbii, gurii și feței. Poate fi necesară întreruperea tratamentului cu INVEGA.
- convulsii, leșin, nevoie permanentă de a vă mișca părți ale corpului, amețeli atunci când stați în picioare, tulburări de atenție, tulburări de vorbire, pierdere a gustului sau gust anormal, reducere a sensibilității pielii la durere și atingere, senzație de furnicăături, înțepături sau senzație de amorțeală la nivelul pielii
- hipersensibilitate a ochilor la lumină, infecție a ochiului sau "conjunctivită acută", ochi uscat
- o senzație de rotire (vertij), țiuțuri în urechi, dureri în urechi
- bătăi neregulate ale inimii, traseu electric anormal al inimii (electrocardiogramă sau ECG), o senzație de fluturare sau bătăi în piept (palpitații)
- tensiune arterială mică
- dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, sângerare nazală
- edem al limbii, infecție la nivelul stomacului sau intestinului, dificultăți la înghițire, eliminare excesivă a gazelor sau flatulență
- GGT crescută (o enzimă a ficatului numită gama-glutamyltransferaza) în sângele dumneavoastră, enzimele hepatice crescute în sângele dumneavoastră
- erupție pe piele (sau "urticarie"), cădere a părului, eczemă, acnee
- o creștere a CPK (creatinin fosfokinaza) în sângele dumneavoastră, o enzimă care este eliberată uneori cu ocazia producerii rupturilor musculare, spasme musculare, articulații înțepenite, inflamație articulară, slăbiciune musculară, dureri la nivelul gâtului
- incontinență (lipsă a controlului) urinară, urinare frecventă, incapacitate de a urina, dureri la urinat
- disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare
- absență a menstruației sau alte probleme cu ciclul dumneavoastră menstrual (la femei), scurgere de lapte din sâni, disfuncție sexuală, dureri de sân, disconfort la nivelul sânilor
- edem al feței, gurii, ochilor sau buzelor, edem al corpului, brațelor sau picioarelor

- frisoane, o creștere a temperaturii corpului
- o modificare a modului în care mergeți
- senzație de sete
- dureri în piept, disconfort la nivelul pieptului, stare de rău
- cădere.

### **Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane**

- infecție a ochiului, infecție cu ciuperci a unghiilor, infecție a pielii, inflamație a pielii cauzată de acarieni
- număr periculos de mic al anumitor tipuri de celule din sângele dumneavoastră, necesare în lupta împotriva infecțiilor
- reducere a numărului celulelor sangvine albe care ajută la protecția împotriva infecțiilor, creștere a numărului de eozinofile (un tip de celulă sagvină albă) în sângele dumneavoastră
- reacție alergică severă caracterizată prin febră, umflare a gurii, feței, buzelor sau limbii, dificultăți de respirație, senzație de mâncărime (prurit), erupție trecătoare pe piele și uneori scădere a tensiunii arteriale, reacție alergică
- zahăr în urină
- secreție inadecvată a unui hormon care controlează volumul de urină
- complicații cu risc vital ale diabetului zaharat necontrolat
- aport excesiv și periculos de apă, hipoglicemie, creștere a colesterolului în sânge
- somnambulism
- lipsă de mișcare sau de răspuns în timpul stării de trezie (catatonie)
- lipsă a emoțiilor
- sindrom neuroleptic malign (confuzie, reducere sau pierdere a conștienței, febră mare și rigiditate musculară severă)
- pierdere a conștienței, tulburări de echilibru, anomalii de coordonare
- probleme ale vaselor de sânge din creier, comă din cauza unui diabet zaharat necontrolat, lipsă de răspuns la stimuli, nivel scăzut al conștienței, tremurături ale capului
- glaucom (creștere a presiunii la nivelul globului ocular), creștere a producției de lacrimi, roșeață a ochilor, tulburări ale mișcării ochilor, mișcări de rotație a ochilor
- fibrilație atrială (ritm anormal al inimii), bătăi rapide ale inimii când stați în picioare
- cheaguri de sânge în vene, în special la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și roșeață a piciorului) care se pot deplasa prin vasele de sânge până la plămâni determinând dureri în piept și dificultăți de respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm solicitați imediat sfatul medicului.
- scădere a cantității de oxigen la nivelul unor părți ale organismului (din cauza scăderii fluxului de sânge), înroșire a feței
- tulburări respiratorii în timpul somnului (apnee în somn), respirație rapidă, superficială
- pneumonie determinată de alimente inhalate, congestie a căilor respiratorii, tulburări ale vocii
- blocaj la nivel intestinal, incontinență fecală, scaune foarte tari, lipsă a mișcărilor musculare intestinale care cauzează blocaje
- colorare în galben a pielii și ochilor (icter)
- inflamație a pancreasului
- reacție alergică severă însoțită de umflare care se poate manifesta la nivelul gâtului și poate determina dificultăți de respirație
- îngroșare a pielii, uscăciune a pielii, înroșire a pielii, decolorare a pielii, mâncărime și descuamare la nivelul pielii capului sau a pielii, mătrează
- rupturi ale fibrelor musculare și dureri musculare (rabdmioliză), anomalii de postură a corpului
- priapism (o erecție prelungită a penisului care poate necesita tratament chirurgical)
- dezvoltare a sânilor la bărbați, mărirea de volum a glandelor de la nivelul sânilor dumneavoastră, scurgeri de lichid de la nivelul sânilor, scurgeri vaginale
- o întârziere a ciclului menstrual, mărirea a sânilor
- temperatură a corpului foarte scăzută, o scădere a temperaturii corpului
- simptome de întrerupere a medicamentului.

### **Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile**

- congestie pulmonară
- creștere a cantității de insulină (un hormon care controlează cantitatea de glucoză în sângele dumneavoastră) în sângele dumneavoastră.

Următoarele reacții adverse au fost observate la utilizarea unui alt medicament numit risperidonă, care este foarte asemănător cu paliperidona, de aceea pot fi observate și la utilizarea INVEGA: tulburare de alimentație asociată somnului, alte tipuri de probleme ale vaselor de sânge de la nivelul creierului și zgomote crepitante la nivelul plămânilor, necroză a celulelor la locul administrării și ulcer la locul administrării. Pot apărea tulburări ale ochiului în timpul operației de cataractă. În timpul operației de cataractă, o boală denumită sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI), poate apărea dacă luați sau ați luat INVEGA. Dacă aveți nevoie să vi se efectueze o operație de cataractă, asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră oftalmolog dacă luați sau ați luat acest medicament.

### **Reacții adverse suplimentare la adolescenți**

Adolescenții au prezentat în general reacții adverse similare celor care au fost observate la adulți, cu excepția următoarelor reacții adverse care au fost observate mai frecvent:

- somnolență sau scădere a vigilenței
- parkinsonism: Această afecțiune poate include lentoare sau dificultate în mișcare, senzație de rigiditate sau încordare a mușchilor (ceea ce face ca mișcările să devină sacadate), și, uneori, chiar o senzație de "înghețare" a mișcărilor și apoi reluarea acestora. Alte semne de parkinsonism includ mers lent și târșăit, tremor în stare de repaus, salivare excesivă și o pierdere a expresiei faciale.
- creștere în greutate
- simptome de răceală
- neliniște
- tremor (tremurături)
- dureri de stomac
- scurgeri de lapte din sâni la fete
- umflare a sânilor la băieți
- acnee
- probleme de vorbire
- infecție la nivelul stomacului sau intestinului
- sângerări nazale
- infecție la nivelul urechii
- creștere a trigliceridelor din sânge (o grăsime)
- senzație de rotire (vertij).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează INVEGA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister/flacon și cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umezeală.

Blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umezeală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține INVEGA

Substanța activă este paliperidona

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de INVEGA 3 mg conține paliperidonă 3 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de INVEGA 6 mg conține paliperidonă 6 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de INVEGA 9 mg conține paliperidonă 9 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de INVEGA 12 mg conține paliperidonă 12 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului:

Oxid de polietilenă 200K

Clorură de sodiu

Povidonă (K29-32)

Acid stearic

Butilhidroxitoluen (E321)

Oxid galben de fer (E172) (numai comprimatele de 3, 12 mg)

Oxid de polietilenă 7000K

Oxid roșu de fer (E172)

Hidroxietilceluloză

Polietilenglicol 3350

Acetat de celuloză

Oxid negru de fer (E172) (numai comprimatele de 9 mg)

Înveliș colorat:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Polietilenglicol 400 (numai comprimatele de 6, 9 și 12 mg)

Oxid galben de fer (E172) (numai comprimatele de 6 și 12 mg)

Oxid roșu de fer (E172) (numai comprimatele de 6 și 9 mg)

Lactoză monohidrat (numai comprimatele de 3 mg)

Triacetină (numai comprimatele de 3 mg)

Ceară de carnauba

Cerneala de inscripționare:

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

Hipromeloză

### Cum arată INVEGA și conținutul ambalajului

Comprimatele cu eliberare prelungită de INVEGA au formă de capsulă. Comprimatele de 3 mg sunt albe și inscripționate cu „PAL 3”, comprimatele de 6 mg sunt bej și inscripționate cu „PAL 6”, comprimatele de 9 mg sunt roz și inscripționate cu „PAL 9” și comprimatele de 12 mg sunt galben închis și inscripționate cu „PAL 12”. Toate comprimatele sunt disponibile în următoarele mărimi de ambalaj:

- Flacoane: comprimatele sunt furnizate în flacoane din plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține fie 30 de comprimate, fie 350 de comprimate. Fiecare flacon conține două plicuri cu gel de siliciu ce sunt furnizate pentru a absorbi umezeala și pentru a păstra comprimatele uscate.

- Blistere: comprimatele sunt furnizate în blistere ambalate în cutii de carton cu 14, 28, 30, 49, 56 și 98 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/ Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137-955-955

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel.: +372 617 7410

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **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.  
Tel.: +48 22 237 60 00

#### **France**

Janssen-Cilag  
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 6789 3561

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Acest prospect a fost revizuit în .**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.