

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 3 mg.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 6 mg.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 9 mg.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 12 mg.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 3mg tableta obsahuje 13,2 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Třívrstevné bílé tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 3“.  
Třívrstevné béžové tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 6“.  
Třívrstevné růžové tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 9“.  
Třívrstevné žluté tablety ve tvaru tobolky o délce 11 mm a s průměrem 5 mm s potiskem „PAL 12“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek INVEGA je určen k léčbě schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších.  
Přípravek INVEGA je určen k léčbě schizoafektivní poruchy u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Schizofrenie (dospělí)*

Doporučená dávka přípravku INVEGA pro léčbu schizofrenie u dospělých je 6 mg jednou denně, podávaná ráno.

Úvodní titrace dávky není vyžadována. U některých pacientů se mohou osvědčit nižší nebo vyšší dávky v doporučeném rozmezí od 3 mg do 12 mg jednou denně. Úprava dávky, pokud je indikována, by měla být provedena pouze po klinickém přehodnocení. Je-li indikováno zvyšování dávek, doporučuje se zvyšování o 3 mg/den většinou v intervalech delších než 5 dnů.

##### *Schizoafektivní porucha (dospělí)*

Doporučená dávka přípravku INVEGA pro léčbu schizoafektivní poruchy u dospělých je 6 mg jednou denně, podávaná ráno. Úvodní titrace dávky není vyžadována. U některých pacientů se mohou osvědčit vyšší dávky v doporučeném rozmezí od 6 mg do 12 mg jednou denně. Úprava dávky, pokud je indikována, by měla být provedena pouze po klinickém přehodnocení. Je-li indikováno zvyšování dávek, doporučuje se zvyšování o 3 mg/den většinou v intervalech delších než 4 dny.

### *Převedení na jiné antipsychotické léčivé přípravky*

Údaje se specifickým zaměřením na převedení pacientů z přípravku INVEGA na jiné antipsychotické léčivé přípravky nebyly systematicky shromažďovány. Z důvodu rozdílných farmakodynamických a farmakokinetických profilů antipsychotických léčivých přípravků je při převedení na jiný antipsychotický přípravek, považovaný za léčebně vhodnější, nutný klinický dohled.

### *Starší pacienti*

U starších pacientů s normální funkcí ledvin ( $\geq 80$  ml/min) je doporučené dávkování stejné jako u dospělých s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů může být funkce ledvin snížena, může být nezbytná úprava dávkování podle stavu funkce ledvin (viz Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin). Přípravek INVEGA by měl být užíván opatrně u starších pacientů s demencí a rizikovými faktory cévní mozkové příhody (viz bod 4.4). Bezpečnost a účinnost použití přípravku INVEGA u pacientů starších než 65 let se schizoafektivní poruchou nebyla studována.

### *Porucha funkce jater*

Při lehké nebo středně těžké poruše funkce jater není nutná úprava dávkování. Vzhledem k tomu, že přípravek INVEGA nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se u těchto pacientů zvýšená opatrnost.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) se doporučuje úvodní dávka 3 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 6 mg jednou denně na základě klinické odpovědi a snášenlivosti.

U pacientů se středě těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 10$  až  $< 50$  ml/min) se doporučuje úvodní dávka přípravku INVEGA 3 mg každý druhý den, dávka může být po klinickém přehodnocení zvýšena na 3 mg jednou denně. Vzhledem k tomu, že přípravek INVEGA nebyl studován u pacientů s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min, užívání přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje.

### *Pediatriká populace*

*Schizofrenie:* Doporučená úvodní dávka přípravku INVEGA k léčbě schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších je 3 mg jednou denně, podávaná ráno.

Dospívající s tělesnou hmotností  $< 51$  kg: maximální doporučená denní dávka přípravku INVEGA je 6 mg.

Dospívající s tělesnou hmotností  $\geq 51$  kg: maximální doporučená denní dávka přípravku INVEGA je 12 mg.

Úprava dávky, pokud je indikována, by měla být provedena pouze po klinickém přehodnocení založeném na individuální potřebě pacienta. Je-li indikováno zvyšování dávky, doporučuje se zvyšování o 3 mg/den obvykle v intervalech 5 dnů a delších. Bezpečnost a účinnost přípravku INVEGA k léčbě schizofrenie u dospívajících ve věku od 12 do 14 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku INVEGA u dětí ve věku do 12 let.

*Schizoafektivní porucha:* Bezpečnost a účinnost přípravku INVEGA k léčbě schizoafektivní poruchy u dětí ve věku od 12 do 17 let nebyla dosud sledována nebo stanovena. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku INVEGA u dětí ve věku do 12 let.

### *Jiné zvláštní populace*

Úprava dávky přípravku INVEGA na základě pohlaví, rasy nebo kouření není doporučena.

### Způsob podání

INVEGA je určena k perorálnímu podání. Je nutno ji zapíjet tekutinou, nesmí se kousat, dělit nebo drtit. Léčivá látka se nachází uvnitř neabsorbovatelného pouzdra upraveného tak, aby uvolňování léčivé látky bylo prováděno řízeným způsobem. Pouzdro tablety je společně s nerozpustnými složkami vylučováno z organismu; pacienti by neměli být znepokojeni, jestliže příležitostně zpozorují ve stolici útvar podobný tabletě.

Užívání přípravku INVEGA by mělo být standardizováno s ohledem na jídelní režim (viz bod 5.2). Pacient by měl být poučen, že přípravek INVEGA musí užívat vždy buď nalačno nebo vždy se snídaní a nesmí tyto způsoby zaměňovat, jednou nalačno a podruhé s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, risperidon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pacienti se schizoafektivní poruchou léčení paliperidonem by měli být pečlivě monitorováni z důvodu možné změny symptomů z manických na depresivní.

#### QT interval

Pokud je přípravek INVEGA předepisován pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu a současně s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, je nezbytná zvýšená opatrnost.

#### Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom (NMS), charakterizovaný hypertermií, svalovou ztuhlostí, autonomní nestabilitou, změnou vědomí a zvýšením sérové hladiny kreatinfosfokinázy, byl hlášen v souvislosti s paliperidonem. Další klinické příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní ledvinové selhání. Jestliže se u pacienta objeví příznaky nebo projevy NMS, měla by být léčba všemi antipsychotiky, včetně přípravku INVEGA, ukončena.

#### Tardivní dyskineze/extrapyramidové symptomy

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminových receptorů souvisí s indukcí tardivní dyskineze, charakterizované rytmickými, mimovolními pohyby, především jazyka a/nebo obličeje. Jestliže se objeví příznaky nebo projevy tardivní dyskineze, mělo by být posouzeno vysazení všech antipsychotik, včetně přípravku INVEGA.

U pacientů léčených současně jak psychostimulancii (např. methylfenidátem), tak paliperidonem se doporučuje opatrnost, protože při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv by se mohly objevit extrapyramidové příznaky. Při ukončení léčby stimulancii se doporučuje postupné snížení dávky (viz bod 4.5).

#### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

U antipsychotik, včetně přípravku INVEGA, byly hlášeny případy leukopenie, neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza byla během post-marketingového sledování hlášena velmi vzácně (< 1/10 000 pacientů). Pacienty s anamnézou klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek nebo leukopenie/neutropenie vyvolané léčivými přípravky je nutno během počátečních měsíců léčby monitorovat a zvážit ukončení léčby přípravkem INVEGA při prvních známkách klinicky významného poklesu počtu bílých krvinek při nepřítomnosti jiných možných příčinných faktorů. U pacientů s klinicky významnou neutropenií je nutno důkladně monitorovat horečku nebo jiné příznaky infekce a pokud se takové příznaky objeví, okamžitě je léčit. U pacientů se závažnou neutropenií (absolutní počet neutrofilů < 1 x 10<sup>9</sup>/l) je nutno léčbu přípravkem INVEGA ukončit a sledovat počet bílých krvinek do návratu k normálu.

### Hyperglykemie a diabetes mellitus

Během léčby paliperidonem byly hlášeny hyperglykemie, diabetes mellitus a zhoršení již existujícího diabetu. V některých případech byl hlášen předchozí vzestup tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Výskyt spolu s ketoacidózou byl hlášen velmi vzácně a s diabetickým komatem vzácně. Doporučuje se klinické monitorování podle užívaných pokynů pro léčbu antipsychotiky. U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně přípravku INVEGA, je nutno monitorovat příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a u pacientů s diabetes mellitus je nutno pravidelně monitorovat zhoršení glukózové kontroly.

### Zvyšování tělesné hmotnosti

Při užívání přípravku INVEGA bylo hlášeno významné zvyšování tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je nutno pravidelně kontrolovat.

### Hyperprolaktinemie

Studie tkáňových kultur naznačují, že prolaktin může stimulovat buněčný růst nádoru prsu u člověka. Ačkoliv při klinických a epidemiologických hodnoceních nebyla dosud prokázána žádná jasná spojitost s podáváním antipsychotik, doporučuje se u pacientů s příslušnou anamnézou opatrnost. Paliperidon se musí podávat opatrně pacientům s možným prolaktin-dependentním nádorovým onemocněním.

### Ortostatická hypotenze

U některých pacientů může paliperidon vyvolat ortostatickou hypotenzi spočívající ve schopnosti blokovat alfa receptory. Na základě souhrnných údajů ze tří placebem kontrolovaných 6týdenních studií s fixní dávkou přípravku INVEGA (3, 6, 9, a 12 mg) byla ortostatická hypotenze hlášena u 2,5 % pacientů léčených INVEGA, ve srovnání s 0,8 % pacientů s placebem. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (např. srdečním selháním, infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou, poruchami přenosu), cerebrovaskulárním onemocněním nebo při podmínkách, které pacienty predisponují k hypotenzii (např. při dehydrataci nebo hypovolémii), by měl být přípravek INVEGA užíván s opatrností.

### Křeče

Přípravek INVEGA by měl být užíván opatrně u pacientů s křečemi v anamnéze nebo při jiných stavech, kdy je snížen křečový práh.

### Možnost gastrointestinální obstrukce

Vzhledem k tomu, že se tablety přípravku INVEGA nedeformují ani výrazně nemění svůj tvar v zažívacím traktu, neměl by být přípravek INVEGA běžně podáván pacientům s již existujícím závažným zúžením zažívacího traktu (patologickým nebo iatrogenním) nebo pacientům s dysfagií nebo výraznými obtížemi při polykání tablet. U pacientů se známým zúžením byly hlášeny vzácné případy projevů obstrukce spojené s polykáním léků s prodlouženým uvolňováním, u kterých nedochází ke změně tvaru. Vzhledem k lékové formě přípravku INVEGA, tablet s prodlouženým uvolňováním, by měl být přípravek INVEGA podáván pouze pacientům, kteří jsou schopni polykat celé tablety.

### Stavy se zkrácením doby průchodu zažívacím traktem

Stavy vedoucí ke zkrácení doby průchodu zažívacím traktem, např. při onemocnění spojeném se závažným chronickým průjmem, mohou mít za následek snížení absorpce paliperidonu.

### Zhoršená funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin jsou zvýšeny plazmatické koncentrace paliperidonu, a proto je u některých pacientů nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 5.2). Údaje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min nejsou k dispozici. Paliperidon by neměli užívat pacienti s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min.

### Zhoršená funkce jater

U pacientů se závažným zhoršením funkcí jater (Child-Pugh třídy C) nejsou údaje k dispozici. Při podávání paliperidonu těmto pacientům se doporučuje zvýšená opatrnost.

### Starší pacienti s demencí

U starších pacientů s demencí nebyl přípravek INVEGA studován. Zkušenosti s risperidonem jsou považovány za platné i pro paliperidon.

### *Celková mortalita*

Při meta-analýze 17 kontrolovaných klinických studií u starších pacientů s demencí, kteří byli léčeni jinými atypickými antipsychotiky včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapinu, bylo ve srovnání s placebem zvýšeno riziko mortality. U pacientů léčených risperidonem byla mortalita 4 % ve srovnání s 3,1 % u pacientů, kteří užívali placebo.

### *Cerebrovaskulární nežádoucí účinky*

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u populace s demencí bylo pozorováno po některých atypických antipsychotikách, zahrnujících risperidon, aripiprazol a olanzapin, přibližně 3násobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám. Pacientům s demencí s rizikovými faktory mozkové příhody by měl být přípravek INVEGA podáván s opatrností.

### Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Při předepisování přípravku INVEGA pacientům s Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (DLB) by měli lékaři posoudit riziko proti přínosu, protože u obou skupin může být zvýšeno riziko neuroleptického maligního syndromu a zvýšena citlivost k antipsychotikům. Takto zvýšená citlivost se může aditivně k extrapyramidovým projevům manifestovat zmateností, otupělostí, posturální nestabilitou s častými pády.

### Priapismus

U antipsychotických léčivých přípravků (včetně risperidonu) s  $\alpha$ -adrenergními blokujícími účinky byla hlášena indukce priapismu. Během postmarketingového sledování byl priapismus hlášen také u paliperidonu, který je aktivním metabolitem risperidonu. Pacienty je nutno informovat, aby v případě priapismu, který nevymizel během 3 – 4 hodin, vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.

### Regulace tělesné teploty

Antipsychotickým léčivým přípravkům je přisuzována porucha schopnosti organismu snížit základní tělesnou teplotu. Při předepisování přípravku INVEGA musí být věnována odpovídající pozornost pacientům, kteří budou vystaveni podmínkám, které mohou přispívat ke zvýšení základní tělesné teploty, např. namáhavému cvičení, vystavení vlivu extrémní teploty, současnému užívání léčivých přípravků s anticholinergním účinkem, nebo dehydratovaným pacientům.

### Žilní trombembolie

U antipsychotických léčivých přípravků byly hlášeny případy žilní trombembolie (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky se často objevují rizikové faktory pro VTE, je nutno před zahájením léčby přípravkem INVEGA a během léčby tímto přípravkem identifikovat všechny možné rizikové faktory VTE a podniknout příslušná preventivní opatření.

### Antiemetický účinek

V preklinických studiích s paliperidonem byl pozorován antiemetický účinek. Pokud se tento účinek vyskytne u lidí, může maskovat příznaky a projevy předávkování některými léčivými přípravky nebo stavy jako je střevní neprůchodnost, Reyeův syndrom a mozkový nádor.

### Pediatriká populace

Sedativní účinek přípravku INVEGA by měl být u této populace pečlivě sledován. Změna doby užívání přípravku INVEGA může zmírnit dopad sedativního účinku na pacienta.

Z důvodu potenciálního účinku protražované hyperprolaktinémie na růst a pohlavní zralost u dospívajících by měly být zvaženy pravidelné klinické endokrinologické kontroly, včetně měření tělesné výšky, tělesné hmotnosti, pohlavní zralosti, sledování menstruační funkce a další potenciální účinky související s prolaktinem.

Během léčby přípravkem INVEGA by mělo být prováděno pravidelné monitorování extrapyramidových symptomů a dalších pohybových poruch.

Zvláštní doporučení ohledně dávkování u pediatrické populace viz bod 4.2.

#### Peroperační syndrom plovoucí duhovky

U pacientů léčených přípravky s alfa 1a-adrenergními antagonistickým účinkem, jako je např. INVEGA (viz bod 4.8), byl pozorován během operací katarakty peroperační syndrom plovoucí duhovky (Intaroperative floppy iris syndrome = IFIS).

IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci. Před operací by měl být oční chirurg informován o užívání přípravků s alfa 1a-adrenergním antagonistickým účinkem v současnosti anebo v minulosti. Potenciální přínos ukončení léčby alfa 1- blokátorem před operací katarakty nebyl stanoven a musí být porovnán s rizikem ukončení léčby antipsychotiky.

#### Pomocné látky

##### Obsah laktózy (týká se pouze 3mg tablet)

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

##### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku INVEGA současně s léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antihistaminika, některá jiná antipsychotika a některá antimalarika (např. meflochin).

##### Možnost přípravku INVEGA ovlivňovat jiné léky

Nepředpokládá se, že by paliperidon vyvolával klinicky důležité farmakokinetické interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P-450. Studie *in vitro* prokazují, že paliperidon nepůsobí jako induktor aktivity CYP1A2.

Vzhledem k primárním účinkům paliperidonu na CNS (viz bod 4.8) by měl být přípravek INVEGA užíván s opatrností v kombinaci s jinými centrálně působícími léky, např. anxiolytiky, většinou antipsychotik, hypnotiky, opioidy atd., nebo alkoholem.

Paliperidon může antagonizovat účinky levodopy a jiných dopaminových agonistů. Jestliže je tato kombinace považována za nezbytnou, především v pozdním stadiu Parkinsonovy choroby, měly by být předepisovány nejnižší účinné dávky u každé jednotlivé léčby.

Vzhledem k možnosti indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4) může být při podávání přípravku INVEGA spolu s léčivými látkami, které mají tento potenciál, např. jinými antipsychotiky, tricyklickými antidepresivy, pozorován aditivní účinek.

Opatrnost se doporučuje při podávání paliperidonu v kombinaci s jinými přípravky, o kterých je známo, že snižují křečový práh (např. fenothiaziny nebo butyrophenony, klozapin, tricyklická antidepresiva nebo SSRI, tramadol, meflochin atd.).

Studie interakcí mezi přípravkem INVEGA a lithiem nebyly provedeny, farmakokinetická interakce je však nepravděpodobná.

Podávání přípravku INVEGA v množství 12 mg jednou denně spolu s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (500 mg až 2 000 mg jednou denně) nemělo vliv na farmakokinetiku valproátu v rovnovážném stavu. Podávání přípravku INVEGA spolu s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním zvyšovalo expozici k paliperidonu (viz níže).

#### Možnost jiných léčivých přípravků ovlivňovat přípravek INVEGA

Studie *in vitro* prokázaly, že CYP2D6 a CYP3A4 zasahují minimálně do metabolismu paliperidonu, a *in vitro* ani *in vivo* nejsou náznaky významné úlohy těchto izoenzymů v metabolismu paliperidonu. Současné podávání přípravku INVEGA s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, nevykázalo klinicky významný účinek na farmakokinetiku paliperidonu. *In vitro* studie ukázaly, že paliperidon je substrátem P-glykoproteinu (P-gp).

Společné podávání přípravku INVEGA jednou denně s karbamazepinem 200 mg dvakrát denně způsobilo pokles střední  $C_{max}$  v rovnovážném stavu a AUC paliperidonu o přibližně o 37 %. Tento pokles je převážně způsoben 35% vzestupem renální clearance paliperidonu, pravděpodobně jako výsledek indukce renálního P-gp karbamazepinem. Nízký pokles množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí naznačuje, že během společného podávání s karbamazepinem došlo pouze k malému ovlivnění metabolismu prostřednictvím CYP a biologické dostupnosti paliperidonu. Vyšší pokles koncentrací paliperidonu v plazmě by se mohl objevit s vyššími dávkami karbamazepinu. Při zahájení léčby karbamazepinem je nutno přehodnotit dávkování přípravku INVEGA a je-li to nutné, zvýšit dávku. Naopak při ukončení podávání karbamazepinu je nutno přehodnotit dávkování přípravku INVEGA a dávku případně snížit. K dosažení plné indukce dochází za 2 – 3 týdny a po vysazení induktoru dochází k odeznění jeho účinku během podobného časového úseku. Jiné léčivé přípravky a rostlinné látky, které jsou induktory, např. rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou mít na paliperidon podobný vliv.

Léčivé přípravky, které ovlivňují čas průchodu zažívacím traktem, např. metoklopramid, mohou mít vliv na absorpci paliperidonu.

Podání jednorázové dávky 12 mg přípravku INVEGA spolu s tabletami heminatium-valproátu s prodlouženým uvolňováním (dvě tablety 500 mg jednou denně) zvýšilo  $C_{max}$  a AUC paliperidonu přibližně o 50 %. Pokud se přípravek INVEGA podává spolu s valporátem, mělo by se dle klinického posouzení zvážit snížení dávky přípravku INVEGA.

#### Současné podávání přípravku INVEGA s risperidonem

Současné podávání přípravku INVEGA s perorálně podávaným risperidonem se nedoporučuje, protože paliperidon je účinným metabolitem risperidonu a jejich kombinace může vést ke zvýšené expozici paliperidonu.

#### Současné podávání přípravku INVEGA s psychostimulancií

Kombinované užívání psychostimulancií (např. methylfenidátu) s paliperidonem může při úpravě dávky jednoho nebo obou léčiv vést k extrapyramidovým příznakům (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Pro použití paliperidonu během těhotenství nejsou dostupné odpovídající údaje.

Ve studiích na zvířatech nebyl paliperidon teratogenní, ale byly pozorovány jiné typy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně paliperidonu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitace, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni. Přípravek INVEGA by neměl být



podáván během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je během těhotenství nutné vysazení přípravku, nemělo by být náhlé.

#### Kojení

Paliperidon je vylučován do mateřského mléka v takové míře, že při podávání terapeutických dávek kojícím matkám je účinek na kojenče pravěpodobný. Přípravek INVEGA by proto neměl být podáván kojícím matkám.

#### Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní účinky.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paliperidon může mít mírný až středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k možnému vlivu na nervový systém a zrak (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutné pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální citlivost k přípravku INVEGA.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Dospělí

##### *Souhrn profilu bezpečnosti*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích u dospělých byly bolest hlavy, nespavost, sedace/somnolence, parkinsonismus, akatizie, tachykardie, třes, dystonie, infekce horních cest dýchacích, úzkost, závratě, zvýšení tělesné hmotnosti, nauzea, agitovanost, zácpa, zvracení, únava, deprese, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest zubů, muskuloskeletální bolest, hypertenze, astenie, bolest zad a prodloužení QT na EKG a kašel.

Nežádoucí účinky, které se jevily závislé na dávce, zahrnovaly bolest hlavy, sedaci/somnolenci, parkinsonismus, akatizii, tachykardii, dystonii, závratě, třes, infekci horních cest dýchacích, dyspepsii a muskuloskeletální bolest.

Ve studiích u schizoafektivní poruchy se vyskytlo více nežádoucích účinků ve skupině s celkovou dávkou přípravku INVEGA, která dostávala současnou léčbu antidepresivy nebo stabilizátory nálady, ve srovnání se skupinou, která byla léčena přípravkem INVEGA v monoterapii.

#### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Dále jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky paliperidonu, které byly hlášeny v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh podle frekvence stanovené z klinických studií s přípravkem INVEGA u dospělých. K jejich popisu jsou použity následující názvy a četnosti: *velmi časté* ( $\geq 1/10$ ), *časté* ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), *méně časté* ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), *vzácné* ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), *velmi vzácné* ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek				
	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		bronchitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, chřipka	pneumonie, infekce dýchacích cest, cystitida, infekce ucha, tonsilitida	infekce oka, onychomykóza, celulitida, akarodermatitida	

Poruchy krve a lymfatického systému			snížení počtu bílých krvinek, trombocytopenie, anemie, snížení hematokritu	agranulocytóza <sup>c</sup> , neutropenie, zvýšení počtu eosinofilů	
Poruchy imunitního systému				anafylaktická reakce, hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			hyperprolaktinemie <sup>a</sup>	nepatřičná sekrece antidiuretického hormonu <sup>c</sup> , přítomnost glukózy v moči	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperglykémie, zvětšení obvodu pasu, anorexie, zvýšení triglyceridů v krvi	otrava vodou, diabetická ketoacidóza <sup>c</sup> , hypoglykémie, polydipsie, zvýšení cholesterolu v krvi	hyperinsulinemie
Psychiatrické poruchy	insomnie <sup>e</sup>	mánie, agitovanost, deprese, úzkost	poruchy spánku, stav zmatenosti, snížení libida, anorgasmie, nervozita, noční můry	katatonie, somnambulismus, otupělost <sup>c</sup>	
Poruchy nervového systému	parkinsonismus <sup>b</sup> , akatizie <sup>b</sup> , sedace/somnolence, bolest hlavy	dystonie <sup>b</sup> , závratě, dyskineze <sup>b</sup> , třes <sup>b</sup>	tardivní dyskineze, konvulze <sup>e</sup> , synkopa, psychomotorická hyperaktivita, posturální závratě, porucha pozornosti, dysartrie, dysgeuzie, hypestezie, parestezie	neuroleptický maligní syndrom, cerebrální ischemie, neodpovídání na podněty <sup>e</sup> , ztráta vědomí, snížená úroveň vědomí <sup>c</sup> , diabetické koma <sup>c</sup> , porucha rovnováhy, abnormální koordinace, titubace hlavy <sup>c</sup>	
Poruchy oka		rozmazané vidění	fotofobie, zánět spojivek, suché oko	glaukom, porucha hybnosti oka <sup>c</sup> , protáčení očí <sup>c</sup> , zvýšená tvorba slz, překrvení oka	
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus, bolest ucha		
Srdeční poruchy		atrioventrikulární blokáda, porucha vedení vzruchu, prodloužení QT na EKG, bradykardie, tachykardie	sinusová arytmie, abnormální EKG, palpitate	fibrilace síní, syndrom posturální ortostatické tachykardie <sup>c</sup>	
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze, hypertenze	hypotenze	plicní embolie, žilní trombóza, ischemie, návaly	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		faryngolaryngeální bolest, kašel, kongesce nosní sliznice	dyspnoe, chrapot, epistaxe	syndrom spánkové apnoe, hyperventilace, aspirační pneumonie, kongesce sliznice dýchacích cest, dysfonie	plicní kongesce
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, břišní diskomfort, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, bolest zubů	otok jazyka, gastroenteritida, dysfagie, flatulence	pankreatitida <sup>c</sup> , obstrukce tenkého střeva, ileus, inkontinence stolice, fekaloma <sup>c</sup> , cheilitida	
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení transamináz	zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení hodnot jaterních enzymů	žloutenka	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, vyrážka	kopřivka, alopecie, ekzém, akné	angioedém, poléková erupce <sup>c</sup> , hyperkeratóza, suchá kůže, erytém, změna zbarvení kůže, seboreická dermatitida, lupy	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		muskuloskeletální bolest, bolest zad, bolest kloubů	zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, svalové spasmy, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest krční páteře	rhabdomyolýza <sup>c</sup> , abnormální držení těla <sup>c</sup>	
Poruchy ledvin a močových cest			inkontinence moči, polakisurie, retence moči, dysurie		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím				syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		amenorea	erektilní dysfunkce, porucha ejakulace, menstruační obtíže <sup>c</sup> , galaktorea, sexuální dysfunkce, bolest prsů, nepříjemný pocit v prsou	priapismus <sup>c</sup> , opožděná menstruace <sup>c</sup> , gynekomastie, pocit plnosti prsů, zvětšení prsů <sup>c</sup> , výtok z prsů, výtok z pochvy	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, astenie, únava	otok obličeje, otok <sup>c</sup> , zimnice, zvýšení tělesné teploty, abnormální chůze, žízeň, bolest na hrudi, nepříjemný pocit na hrudi, malátnost	hypotermie <sup>c</sup> , snížení tělesné teploty <sup>c</sup> , abstinenční příznaky <sup>c</sup> , indurace <sup>c</sup>	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pád		

<sup>a</sup> Viz „Hyperprolaktinémie“ níže.

<sup>b</sup> Viz „Extrapyramidové příznaky“ níže.

<sup>c</sup> Nebylo pozorováno v klinických studiích s přípravkem INVEGA, ale pozorováno po uvedení paliperidonu na trh.

<sup>d</sup> V placebem kontrolovaných pivotních studiích byl diabetes mellitus hlášen u 0,05 % pacientů ve skupině s přípravkem INVEGA ve srovnání s 0 % ve skupině s placebem. Celkový výskyt ze všech klinických studií byl u všech pacientů léčených přípravkem INVEGA 0,14 %.

<sup>e</sup> **Insomnie zahrnuje:** problémy s usínáním, střední insomnie; **Konvulze zahrnují:** konvulze typu grand mal; **Otok zahrnuje:** generalizovaný otok, periferní otok, hydrostatický intersticiální edém; **Menstruační obtíže zahrnují:** nepravidelnou menstruaci, oligomenoreu.

#### Nežádoucí účinky pozorované u lékových forem s risperidonem

Paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu, proto se profily nežádoucích účinků obou sloučenin (včetně perorálních a injekčních lékových forem) prolínají. Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly při užívání přípravků s risperidonem pozorovány následující nežádoucí účinky, které lze očekávat také u přípravku INVEGA.

**Psychiatrické poruchy:** porucha příjmu potravy spojená se spánkem (SRED)

**Poruchy nervového systému:** cerebrovaskulární poruchy

**Poruchy oka:** syndrom plovoucí duhovky (peroperační)

**Respirační hrudní a mediastinální poruchy:** šelesty

**Poruchy kůže a podkožní tkáň:** Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Extrapyramidové příznaky (EPS)*

V klinických studiích zaměřených na schizofrenii nebyl pozorován rozdíl mezi placebem a dávkami 3 a 6 mg přípravku INVEGA. V závislosti na dávce byly pozorovány EPS u obou vyšších dávek (9 a 12 mg) přípravku INVEGA. V klinických studiích zaměřených na schizoafektivní poruchu byly pozorovány EPS u všech skupin dávkování ve větší míře než u placeba, a to bez přímého vztahu k dávkování.

Ze souhrnné analýzy EPS vyplynuly tyto projevy: parkinsonismus (zahrnuje hypersekreci slin, muskuloskeletální ztuhlost, parkinsonismus, slinění, fenomén „ozubeného kola“, bradykinezi, hypokinezi, ztuhlost obličejových svalů, svalové napětí, akinezi, ztuhlost šíje, svalovou ztuhlost, parkinsonskou chůzi, abnormální glabellární reflex a parkinsonský třes), akatizie (zahrnuje akatizii, neklid, hyperkinezi a syndrom neklidných nohou), dyskineze (dyskineze, svalové záškuby, choreoatetóza, atetóza a myoklonus), dystonie (zahrnuje dystonii, hypertonii, tortikolis, mimovolní svalové kontrakce, svalové kontraktury, blefarospasmus, okulogyraci, paralýzu jazyka, faciální spasmus, laryngospasmus, myotonii, opistotonus, orofaryngeální spasmus, pleurotonus, spasmus jazyka a trismus) a tremor. Je nutno poznamenat, že je zahrnuto širší spektrum příznaků, které nemusejí být nutně extrapyramidového původu.

##### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V klinických studiích zaměřených na schizofrenii prokázalo porovnání skupin pacientů, kteří dosáhli kritéria pro zvýšení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  tělesné hmotnosti, že incidence přírůstku tělesné hmotnosti pro skupinu INVEGA 3 mg a 6 mg byla shodná s placebem, zatímco u přípravku INVEGA 9 mg a 12 mg byla incidence zvýšení tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem vyšší.

V klinických studiích zaměřených na schizoafektivní poruchy zaznamenalo nárůst tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  vyšší procento pacientů (5 %) léčených přípravkem INVEGA v porovnání s pacienty užívajícími placebo (1 %). Ve studii, která sledovala dvě dávkové skupiny (viz bod 5.1), byl nárůst tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  u 3 % pacientů ze skupiny s nižší dávkou (3 - 6 mg), u 7 % pacientů ze skupiny s vyšší dávkou (9 - 12 mg) a u 1 % ve skupině užívající placebo.

#### *Hyperprolaktinemie*

V klinických studiích zaměřených na schizofrenii bylo pozorováno zvýšení sérového prolaktinu u 67 % pacientů užívajících přípravky INVEGA. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladin prolaktinu (např. amenorea, galaktorea, poruchy menstruace, gynekomastie) byly hlášeny celkem u 2 % pacientů. Maximum zvýšení středních hodnot koncentrace sérového prolaktinu bylo zpravidla pozorováno 15. den léčby, ale při ukončení studie setrvala koncentrace nad výchozími hodnotami.

#### Skupinové účinky

Během léčby antipsychotiky se mohou vyskytnout prodloužení QT intervalu, komorové arytmie (fibrilace komor, ventrikulární tachykardie), náhlé, neobjasněné úmrtí, srdeční zástava a *Torsade de pointes*. U antipsychotik byly hlášeny případy žilní trombembolie, včetně plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy. Frekvence není známa.

Paliperidon je aktivní metabolit risperidonu. Může se jej proto týkat i bezpečnostní profil risperidonu.

#### Starší pacienti

Ve studii provedené u starších pacientů se schizofrenií byl bezpečnostní profil podobný jako u mladších pacientů. Přípravek INVEGA nebyl studován u starších pacientů s demencí. V klinických studiích s jinými atypickými antipsychotiky bylo hlášeno zvýšené riziko mortality a cévních mozkových příhod (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

##### *Souhrn profilu bezpečnosti*

V jedné krátkodobé studii a ve dvou dlouhodobých studiích provedených s tabletami paliperidonu s prodlouženým uvolňováním u dospívajících se schizofrenií ve věku 12 let a starších byl celkový bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. V souhrnné populaci dospívajících se schizofrenií (ve věku 12 let a starších, N = 545) vystavené přípravku INVEGA, byly četnost a typ nežádoucích účinků podobné jako u dospělých, kromě následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny častěji u dospívajících užívajících přípravky INVEGA, než u dospělých užívajících přípravky INVEGA (a mnohem častěji než u placeba): sedace/somnolence, parkinsonismus, zvýšení tělesné hmotnosti, infekce horních cest dýchacích, akatázie a tremor byly hlášeny u dospívajících velmi často ( $\geq 1/10$ ); bolest břicha, galaktorea, gynekomastie, akné, dysartrie, gastroenteritida, krvácení z nosu, ušní infekce, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi a závrať byly hlášeny u dospívajících často ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

##### *Extrapyramidové příznaky (EPS)*

V krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii s fixní dávkou u dospívajících byl výskyt EPS vyšší u všech dávek přípravku INVEGA než při užívání placeba, s vyšší frekvencí EPS při vyšších dávkách. Ve všech studiích s dospívajícími byly EPS běžnější u dospívajících než u dospělých u každé dávky přípravku INVEGA.

##### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii s fixní dávkou u dospívajících, došlo u vyššího procenta pacientů léčených přípravkem INVEGA (6 – 19 % v závislosti na dávce) ke zvýšení tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  v porovnání s pacienty léčenými placebem (2 %). Nebyla prokázána žádná jednoznačná spojitost s dávkou. V dlouhodobé 2leté klinické studii hlásili pacienti, kteří byli vystaveni přípravku INVEGA během dvojité zaslepené a otevřené studie mírné zvýšení tělesné hmotnosti (4,9 kg).

U dospívajících by zvýšení tělesné hmotnosti mělo být posuzováno podle očekávaného normálního přírůstku.

#### *Prolaktin*

V až 2leté, otevřené klinické studii s přípravkem INVEGA u dospívajících se schizofrenií byla incidence zvýšené hladiny sérového prolaktinu u 48 % žen a 60 % mužů. Nežádoucí účinky, které mohou naznačovat zvýšení hladiny prolaktinu (např. amenorea, galaktorea, menstruační poruchy, gynekomastie) byly hlášeny celkem u 9,3 % pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Všeobecně jsou očekávané příznaky a projevy důsledkem vystupňování známých farmakologických účinků paliperidonu, tj. ospalost a útlum, tachykardie a hypotenze, prodloužení QT intervalu a extrapyramidové příznaky. V souvislosti s předávkováním byly hlášeny *Torsade de pointes* a ventrikulární fibrilace. V případě akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost vlivu více léčivých přípravků.

Při stanovování potřeb léčby a uzdravení je zapotřebí přihlížet k lékové formě prodlouženého uvolňování. Specifické antidotum paliperidonu není k dispozici. Měla by být prováděna celková podpurná opatření: zajištění a udržování průchodnosti dýchacích cest a zajištění odpovídající oxygenace a ventilace. Okamžitě by mělo být zahájeno monitorování srdečních funkcí, včetně kontinuálního sledování elektrokardiogramu z důvodu možných arytmií. Hypotenze a cirkulační kolaps by měly být léčeny odpovídajícím způsobem, jako je intravenózní přísun tekutin a/nebo sympatomimetik. Měla by být zvážena aplikace živočišného uhlí spolu s laxativy. V případě závažných extrapyramidových příznaků by měly být podány anticholinergní přípravky. Pečlivé sledování a monitorování by mělo pokračovat až do pacientova uzdravení.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

*Farmakoterapeutická skupina:* psycholeptika, jiná antipsychotika ATC kód: N05AX13

INVEGA obsahuje racemickou směs (+)- a (-)-paliperidonu.

#### Mechanismus účinku

Paliperidon je selektivní blokátor monoaminových účinků, jejichž farmakologické vlastnosti jsou odlišné od tradičních neuroleptik. Paliperidon se silně váže na serotoninergní 5-HT<sub>2</sub> receptory a dopaminergní D<sub>2</sub> receptory. Paliperidon také blokuje alfa1-adrenergní receptory a v menším rozsahu H<sub>1</sub>-histaminergní a alfa2-adrenergní receptory. Farmakologická účinnost (+)- a (-)-enantiomerů paliperidonu je kvalitativně i kvantitativně podobná.

Paliperidon se neváže na cholinergní receptory. Přestože je paliperidon silným D<sub>2</sub>-antagonistou, o kterých se předpokládá, že zmírňují pozitivní projevy schizofrenie, působí méně katalepticky a snižuje motorické funkce v menším rozsahu než tradiční neuroleptika. Dominující centrální serotoninový antagonismus může snížit tendenci paliperidonu vyvolat extrapyramidové nežádoucí účinky.

## Klinická účinnost

### *Schizofrenie*

Účinnost přípravku INVEGA při léčbě schizofrenie byla stanovena ve třech multicentrických placebem kontrolovaných dvojitě zaslepených 6 týdenních studiích u pacientů, kteří splnili DSM-IV kritéria pro schizofrenii. Dávky přípravku INVEGA byly různé ve třech studiích a pohybovaly se v rozmezích od 3 do 15 mg jednou denně. Primární cílová účinnost byla definována jako snížení celkového skóre stupnice Pozitivních a Negativních Syndromů (PANSS), jak je prezentováno v následující tabulce. Stupnice PANSS je schválený vícepoložkový soupis vycházející z pěti faktorů na hodnocení pozitivních symptomů, negativních symptomů, neuspořádaných myšlenek, nekontrolovaného nepřátelství/rozrušení a úzkosti/deprese. Všechny testované dávky přípravku INVEGA jsou odděleny od placebo v den 4 ( $p < 0,05$ ). Předdefinované sekundární cílové hodnoty zahrnovaly stupnici Osobní a sociální dovednosti (Personal and Social Performance = PSP) a stupnici Clinical Global Impression – Severity (CGI-S). Ve všech třech studiích byl přípravek INVEGA lepší než placebo v PSP a CGI-S. Jako sekundární výstup byla hodnocena účinnost také výpočtem odezvy na léčbu (definované jako snížení celkového skóre PANSS o  $\geq 30$  %).

Studie zaměřené na schizofrenii: Celkové skóre stupnice pro pozitivní a negativní syndromy schizofrenie (PANSS) - změny od výchozích hodnot ke konečné hodnotě – LOCF ve studiích R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, a R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set					
	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)
Střední výchozí hodnota (SD)	94,1 (10,74)		94,3 (10,48)	93,2 (11,90)	94,6 (10,98)
Střední hodnota změny (SD)	-4,1 (23,16)		-17,9 (22,23)	-17,2 (20,23)	-23,3 (20,12)
P-hodnota (vs. placebo)			<0,001	<0,001	<0,001
Rozdíl středních hodnot LS (SE)			-13,7 (2,63)	-13,5 (2,63)	-18,9 (2,60)
<b>R076477-SCH-304</b>	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Střední výchozí hodnota (SD)	93,6 (11,71)		92,3 (11,96)		94,1 (11,42)
Střední hodnota změny (SD)	-8,0 (21,48)		-15,7 (18,89)		-17,5 (19,83)
P-hodnota (vs. placebo)			0,006		<0,001
Rozdíl středních hodnot LS (SE)			-7,0 (2,36)		-8,5 (2,35)
<b>R076477-SCH-305</b>	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Střední výchozí hodnota (SD)	93,9 (12,66)	91,6 (12,19)		93,9 (13,20)	
Střední hodnota změny (SD)	-2,8 (20,89)	-15,0 (19,61)		-16,3 (21,81)	
P-hodnota (vs. placebo)		<0,001		<0,001	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)		-11,6 (2,35)		-12,9 (2,34)	

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. Ve všech 3 studiích byla zařazena aktivní kontrola (olanzapin v dávce 10 mg). LOCF = poslední provedené sledování. Byla použita verze 1-7 PANSS. Dávka 15 mg byla také zahrnuta do studie Study R076477-SCH-305, ale výsledky nejsou prezentovány, protože dávka převyšuje nejvyšší doporučenou denní dávku 12 mg.

Studie zaměřené na schizofrenii: Podíl pacientů se stavem odezvy na konečnou hodnotu LOCF Studie R076477-SCH-303, R076477-SCH-304 a R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set					
	Placebo	INVEGA 3 mg	INVEGA 6 mg	INVEGA 9 mg	INVEGA 12 mg
<b>R076477-SCH-303</b>					
N	126		123	122	129
S odezvou, n (%)	38 (30,2)		69 (56,1)	62 (50,8)	79 (61,2)
Bez odezvy, n (%)	88 (69,8)		54 (43,9)	60 (49,2)	50 (38,8)
P-hodnota (vs. placebo)	--		< 0,001	0,001	< 0,001

<b>R076477-SCH-304</b>				
N	105		110	111
S odezvou, n (%)	36 (34,3)		55 (50,0)	57 (51,4)
Bez odezvy, n (%)	69 (65,7)		55 (50,0)	54 (48,6)
P-hodnota (vs. placebo)	--		0,025	0,012
<b>R076477-SCH-305</b>				
N	120	123		123
S odezvou, n (%)	22 (18,3)	49 (39,8)		56 (45,5)
Bez odezvy, n (%)	98 (81,7)	74 (60,2)		67 (54,5)
P-hodnota (vs. placebo)	--	0,001		< 0,001

V dlouhodobých studiích koncipovaných za účelem zhodnocení trvání účinku byl přípravek INVEGA významně účinnější než placebo při udržovací léčbě projevů a oddálení relapsu schizofrenie. Po 6týdenní léčbě akutní epizody a po stabilizaci po dalších 8 týdnů přípravkem INVEGA (dávkové rozpětí od 3 do 15 mg jednou denně) byli pacienti randomizováni ve dvojité zaslepeném uspořádání, buď do skupiny pokračující v léčbě přípravkem INVEGA nebo do skupiny s placebem, a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizofrenie. Studie byla časně ukončena z důvodu účinnosti, kdy byla prokázána významně delší doba do relapsu u pacientů léčených přípravkem INVEGA ve srovnání s placebem ( $p = 0,0053$ ).

#### *Schizoafektivní porucha*

Účinnost přípravku INVEGA při akutní léčbě psychotických a manických symptomů u schizoafektivní poruchy byla stanovena ve dvou placebem kontrolovaných 6týdenních studiích u dospělých pacientů bez začlenění starších pacientů. Zařazené subjekty 1) splňovaly kritéria DSM-IV pro schizoafektivní poruchu ověřená při řízeném klinickém rozhovoru pro poruchy DSM-IV, 2) měly celkové skóre podle Stupnice pozitivních a negativních syndromů (PANSS) nejméně 60 a 3) vykazovaly význačné náladové symptomy, což potvrdilo minimální skóre 16 dle škály Young Mania Rating Scale (YMRS) a/nebo Hamiltonovy stupnice 21 pro posuzování deprese (HAM-D 21). Populace zahrnovala pacienty se schizoafektivní poruchou bipolárního i depresivního typu. V jedné z těchto studií byla stanovena účinnost u 211 pacientů, kteří dostávali proměnlivé dávky přípravku INVEGA (3 – 12 mg jednou denně). Ve druhé studii byla stanovena účinnost u 203 pacientů, kteří užívali jednu ze dvou hladin dávek přípravku INVEGA: 6 mg s možností snížení na 3 mg ( $n = 105$ ) nebo 12 mg s možností snížení na 9 mg ( $n = 98$ ) jednou denně. Obě studie zahrnovaly pacienty, kteří dostávali přípravek INVEGA buď jako monoterapii nebo v kombinaci se stabilizátory nálady a/nebo antidepresivy. Dávka se podávala ráno bez ohledu na jídlo. Účinnost byla hodnocena pomocí stupnice PANSS.

Skupina užívající přípravek INVEGA ve studii s proměnlivou dávkou (dávkování mezi 3 až 12 mg/den, střední modální dávka 8,6 mg/den) a skupina s vyšší dávkou přípravku INVEGA ve studii sledující dvě hladiny dávky (12 mg/den s možností snížení na 9 mg/den) vykazovaly za 6 týdnů na stupnici PANSS lepší výsledky v porovnání s placebem. Ve skupině s nižší dávkou ve studii sledující dvě hladiny dávky (6 mg/den s možností snížení na 3 mg/den), nevykazoval přípravek INVEGA v porovnání s placebem výrazné rozdíly. Pouze několik subjektů dostávalo dávku 3 mg v obou studiích a účinnost této dávky nebylo možné stanovit. Statisticky významné zlepšení manických symptomů měřených dle YMRS (sekundární škála pro hodnocení účinnosti) bylo pozorováno u pacientů ze skupiny s proměnlivou dávkou a ve druhé studii u pacientů ze skupiny s vyšší dávkou přípravku INVEGA.

Po sloučení výsledků z obou studií lze říci, že přípravek INVEGA zlepšil ve srovnání s placebem psychotické a manické symptomy schizoafektivní poruchy na výstupu při podávání buď jako monoterapie nebo v kombinaci se stabilizátory nálady a/nebo antidepresivy. Nicméně, celkový rozsah účinku, co se týče PANSS a YMRS, pozorovaného u monoterapie byl vyšší než v případě účinku pozorovaného u současně podávaných antidepresiv a/nebo stabilizátorů. Ve sloučené populaci navíc nebyl přípravek INVEGA účinný z hlediska psychotických symptomů u pacientů, kteří současně užívali stabilizátory nálady a antidepresiva, tato populace však byla malá (30 pacientů ve skupině s paliperidonem a 20 pacientů ve skupině s placebem). Dále, ve studii SCA-3001 v ITT (Intent to Treat) populaci byl účinek na psychotické příznaky měřený pomocí PANSS zřetelně nižší a u pacientů užívajících zároveň stabilizátory nálady a/nebo antidepresiva nedosáhl statistické prokazatelnosti.



Účinek přípravku INVEGA na depresivní symptomy nebyl v těchto studiích prokázán, ale byl prokázán v dlouhodobé studii s injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem (viz níže v tomto bodě).

Sledování podskupin populace neprokázalo rozdíly v odezvě z hlediska pohlaví, věku nebo zeměpisné oblasti. Nebyl dostatek údajů k výzkumu rozdílů na základě rasové příslušnosti. Jako sekundární výstup byla hodnocena účinnost také výpočtem odezvy na léčbu (definované jako snížení celkového skóre PANSS o  $\geq 30\%$  a skóre CGI-C  $\leq 2$ ).

Studie zaměřené na schizoafektivní poruchu: Primární parametr účinnosti, změna celkového skóre PANSS z výchozí hodnoty ve studiích R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat Analysis Set				
	Placebo	INVEGA nižší dávka (3 - 6 mg)	INVEGA vyšší dávka (9 - 12 mg)	INVEGA proměnlivá dávka (3 - 12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>	(N = 107)	(N = 105)	(N = 98)	
Střední výchozí hodnota (SD)	91,6 (12,5)	95,9 (13,0)	92,7 (12,6)	
Střední hodnota změny (SD)	-21,7 (21,4)	-27,4 (22,1)	-30,6 (19,1)	
P-hodnota (vs. placebo)		0,187	0,003	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)		-3,6 (2,7)	-8,3 (2,8)	
<b>R076477-SCA-3002</b>	(N = 93)			(N = 211)
Střední výchozí hodnota (SD)	91,7 (12,1)			92,3 (13,5)
Střední hodnota změny (SD)	-10,8 (18,7)			-20,0 (20,23)
P-hodnota (vs. placebo)				< 0,001
Rozdíl středních hodnot LS (SE)				-13,5 (2,63)

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. LOCF = poslední provedené sledování.

Studie zaměřené na schizoafektivní poruchu: Sekundární parametr účinnosti, podíl pacientů se stavem odezvy na konečnou hodnotu LOCF: Studie R076477-SCA-3001 a R076477-SCA-3002: Intent-to-Treat Analysis Set				
	Placebo	INVEGA nižší dávka (3 - 6 mg)	INVEGA vyšší dávka (9 - 12 mg)	INVEGA proměnlivá dávka (3 - 12 mg)
<b>R076477-SCA-3001</b>				
N	107	104	98	
S odezvou, n (%)	43 (40,2)	59 (56,7)	61 (62,2)	
Bez odezvy, n (%)	64 (59,8)	45 (43,3)	37 (37,8)	
P-hodnota (vs. placebo)	--	0,008	0,001	
<b>R076477-SCA-3002</b>				
N	93			210
S odezvou, n (%)	26 (28,0)			85 (40,5)
Bez odezvy, n (%)	67 (72,0)			125 (59,5)
P-hodnota (vs. placebo)	--			0,046

Odezva definována jako snížení z výchozí hodnoty o  $\geq 30\%$  v celkovém skóre PANSS a  $\leq 2$  skóre CGI-C

V dlouhodobé studii koncipované za účelem zhodnocení trvání účinku byl injekčně podávaný paliperidon s dlouhodobým účinkem významně účinnější než placebo v udržení symptomatické kontroly i v oddálení psychotických, manických relapsů a depresivních symptomů schizoafektivní poruchy. Po 13týdenní úspěšné léčbě akutní psychotické nebo afektivní epizody byli pacienti stabilizováni po dalších 12 týdnů injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem (dávkami v rozmezí od 50 do 150 mg). Poté byli pacienti randomizováni do 15měsíční dvojité zaslepené fáze prevence relapsu, a to buď do skupiny pokračující v léčbě injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem, nebo do skupiny s placebem, a to až do doby, než se u nich objevily příznaky relapsu schizoafektivních symptomů. Studie ukázala významně delší dobu do relapsu u pacientů léčených injekčně podávaným paliperidonem s dlouhodobým účinkem ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem INVEGA u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci léčba schizoafektivní poruchy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### **Účinnost přípravku INVEGA při léčbě schizofrenie u dospívajících ve věku od 12 do 14 let nebyla dosud stanovena.**

Účinnost přípravku INVEGA u dospívajících pacientů se schizofrenií (INVEGA N = 149, placebo N = 51) byla sledována v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 6týdenní studii s použitím fixní dávky vycházející z tělesné hmotnosti léčených subjektů ve skupině, jimž byla podávána dávka v rozmezí od 1,5 mg/den do 12 mg/den. Pacienti byli ve věku od 12 do 17 let a splňovali DSM-IV kritéria pro schizofrenii. Účinnost byla hodnocena pomocí stupnice PANSS. Tato studie prokázala účinnost přípravku INVEGA u dospívajících pacientů se schizofrenií léčených střední dávkou. Sekundární analýza dávek prokázala účinnost 3mg, 6mg a 12mg dávek podávaných jednou denně.

Studie zaměřená na schizofrenii u dospívajících: R076477-PSZ-3001: 6týdenní, s fixní dávkou, placebem kontrolovaná Intent-to-Treat Analysis Set. LOCF změny cílového parametru od výchozích hodnot				
	Placebo N=51	INVEGA nízká dávka 1,5 mg N=54	INVEGA střední dávka 3 nebo 6 mg* N=48	INVEGA vysoká dávka 6 nebo 12 mg** N=47
<b>Změna v PANSS skóre</b>				
Střední výchozí hodnota (SD)	90,6 (12,13)	91,6 (12,54)	90,6 (14,01)	91,5 (13,86)
Střední hodnota změny (SD)	-7,9 (20,15)	-9,8 (16,31)	-17,3 (14,33)	-13,8 (15,74)
P-hodnota (vs placebo)		0,508	0,006	0,086
Rozdíl středních hodnot LS (SE)		-2,1 (3,17)	-10,1 (3,27)	-6,6 (3,29)
<b>Analýza odezvy</b>				
S odezvou, n (%)	17 (33,3)	21 (38,9)	31 (64,6)	24 (51,1)
Bez odezvy, n (%)	34 (66,7)	33 (61,1)	17 (35,4)	23 (48,9)
P-hodnota (vs placebo)		0,479	0,001	0,043

Odezva definována jako snížení z výchozí hodnoty o  $\geq 20\%$  v celkovém skóre PANSS

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. LOCF = poslední provedené sledování.

\* Skupina se střední dávkou: 3 mg pro subjekty < 51 kg, 6 mg pro subjekty  $\geq 51$  kg

\*\* Skupina s vysokou dávkou: 6 mg pro subjekty < 51 kg, 12 mg pro subjekty  $\geq 51$  kg

Účinnost přípravku INVEGA u dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších) se schizofrenií (INVEGA N = 112, aripiprazole N = 114), jimž byly podávány proměnlivé dávky v rozmezí od 3 mg/den do 9 mg/den, byla rovněž hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované klinické studii s 8týdenní, dvojitě zaslepenou akutní fází a 18týdenní, dvojitě zaslepenou udržovací fází. Změny v celkovém skóre PANSS oproti výchozímu stavu do 8. a 26. týdne byly mezi skupinami léčenými přípravkem INVEGA a aripiprazolem numericky podobné. Navíc byl rozdíl v procentu pacientů prokazujících  $\geq 20\%$  zlepšení celkového skóre PANSS ve 26. týdnu mezi dvěma léčebnými skupinami numericky podobný.

Studie zaměřená na schizofrenii u dospívajících: R076477-PSZ-3003: 26týdenní, s pružnou dávkou, aktivně kontrolovaná Intent-to-Treat Analysis Set. LOCF změny cílového parametru od výchozích hodnot		
	INVEGA 3-9 mg N=112	Aripiprazole 5-15 mg N=114
<b>Změna v PANSS skóre 8 týdnů, akutní cílový parametr</b>		
Střední výchozí hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Střední hodnota změny (SD)	-19,3 (13,80)	-19,8 (14,56)
P-hodnota (vs aripiprazole)	0,935	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)	0,1 (1,83)	

<b>Cílový parametr změna v PANSS skóre ve 26. týdnu</b>		
Střední výchozí hodnota (SD)	89,6 (12,22)	92,0 (12,09)
Střední hodnota změny (SD)	-25,6 (16,88)	-26,8 (18,82)
P-hodnota (vs aripiprazole)	0,877	
Rozdíl středních hodnot LS (SE)	-0,3 (2,20)	
<b>Cílový parametr analýza odezvy ve 26. týdnu</b>		
S odezvou, n (%)	86 (76,8)	93 (81,6)
Bez odezvy, n (%)	26 (23,2)	21 (18,4)
P-hodnota (vs aripiprazole)	0,444	

Odezva definována jako snížení z výchozí hodnoty o  $\geq 20\%$  v celkovém skóre PANSS

Poznámka: Negativní změna skóre indikuje zlepšení. LOCF = poslední provedené sledování.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika paliperidonu po aplikaci přípravku INVEGA je v doporučeném rozmezí klinických dávek přímo úměrná dávce.

### Absorpce

Po podání jednorázové dávky vykazuje přípravek INVEGA postupně vzrůstající rychlost uvolňování umožňující ustálené zvyšování plazmatických koncentrací paliperidonu a dosažení vrcholových plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) přibližně za 24 hodin po podání. Po podávání přípravku INVEGA jednou denně bylo dosaženo koncentrací v rovnovážném stavu u většiny pacientů během 4 - 5 dnů.

Paliperidon je účinný metabolit risperidonu. Způsob uvolňování léčivé látky z přípravku INVEGA vede ve srovnání s risperidonom s okamžitým uvolňováním k minimálnímu kolísání mezi vrcholovou a minimální koncentrací (flukтуаční index pro přípravek INVEGA 38 % proti 125 % pro risperidon).

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání přípravku INVEGA je 28 % [90% CI (interval spolehlivosti): 23 % - 33 %].

Podání paliperidonu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním spolu se standardizovaným velmi tučným/vysoce kalorickým jídlem zvyšuje  $C_{max}$  a AUC paliperidonu až o 50 – 60 % ve srovnání s podáním nalačno.

### Distribuce

Paliperidon je rychle distribuován. Zdánlivý distribuční objem je 487 l. Vazba paliperidonu na plazmatické bílkoviny činí 74 %. Paliperidon se primárně váže na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein a albumin.

### Biotransformace a eliminace

Týden po podání jedné perorální dávky 1 mg  $^{14}C$ -paliperidonu s okamžitým uvolňováním bylo vyloučeno 59 % podané dávky v nezměněné formě do moče, což prokazuje, že paliperidon není výrazně metabolizován játry. Přibližně 80 % z podané radioaktivity bylo nalezeno v moči a 11 % ve stolici. *In vivo* byly identifikovány čtyři způsoby metabolizace, ale žádný neznamenal více než 6,5 % z podané dávky: dealkylace, hydroxylace, dehydrogenace a štěpení benzisoxazolu. I když studie *in vitro* naznačovaly úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v metabolismu paliperidonu, nebyly získány žádné důkazy *in vivo*, že se tyto izoenzymy významně podílejí na metabolismu paliperidonu. Po podání přípravku INVEGA neprokázaly populační farmakokinetické analýzy rozdíly v clearance mezi rychlými a pomalými metabolizátory substrátů CYP2D6. Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že paliperidon neinhibuje významným způsobem metabolismus léčiv, která jsou metabolizována izoenzymy cytochromu P450, zahrnující CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, a CYP3A5. Terminální eliminační poločas paliperidonu činí přibližně 23 hodin.

Studie *in vitro* prokázaly, že paliperidon je substrátem P-glykoproteinu a ve vysokých koncentracích je jeho slabým inhibitorem. Údaje *in vivo* nejsou k dispozici a klinický význam není znám.

### Porucha funkce jater

Paliperidon není významně metabolizován v játrech. Ve studii u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh hodnotící škály B) byly plazmatické koncentrace volného paliperidonu podobné jako u zdravých jedinců. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh hodnotící škály C) nejsou k dispozici žádné údaje.

### Porucha funkce ledvin

Vylučování paliperidonu klesá se snižující se funkcí ledvin. Celková clearance paliperidonu byla snížena o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] = 50 až < 80 ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin (CrCl = 30 až < 50 ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin (CrCl = < 30 ml/min). Střední hodnota terminálního eliminačního poločasu u pacientů s lehkou poruchou byla 24 hodin, se středně těžkou poruchou 40 hodin a s těžkou poruchou 51 hodin ve srovnání se 23 hodinami u jedinců s normální ledvinovou funkcí (CrCl ≥ 80 ml/min).

### Starší pacienti

Údaje ze studie farmakokinetiky u starších jedinců (≥ 65 let věku, n = 26) prokazují, že clearance paliperidonu v ustáleném stavu byla po podání přípravku INVEGA o 20 % nižší než u dospělých jedinců (18 - 45 let, n = 28). Ve farmakokinetické populační analýze, která zahrnovala pacienty se schizofrenií, však nebyl pozorován výrazný vliv věku, po korekci na věkem vyvolané snížení CrCl.

### Dospívající

Systémová expozice paliperidonu u dospívajících jedinců (ve věku 15 let a starších) byla srovnatelná se systémovou expozicí u dospělých. U dospívajících s tělesnou hmotností < 51 kg byla pozorována o 23 % vyšší expozice než u dospívajících s tělesnou hmotností ≥ 51 kg. Samotný věk neměl na expozici paliperidonu vliv.

### Rasové rozdíly

Populační farmakokinetická analýza neprokázala rasově závislé rozdíly ve farmakokinetice paliperidonu po podání přípravku INVEGA.

### Pohlaví

Clearance paliperidonu je po podání přípravku INVEGA u žen přibližně o 19 % nižší než u mužů. Tento rozdíl je do značné míry vysvětlitelný rozdíly v aktivní tělesné hmotě a rozdílné clearance kreatininu u mužů a žen.

### Vliv kouření

Na základě studií *in vitro* s lidskými jaterními enzymy nebyl paliperidon substrátem pro CYP1A2; kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku paliperidonu. Populační farmakokinetická analýza prokázala mírné snížení expozice paliperidonu u kuřáků v porovnání s nekuřáky. Tento rozdíl se však nejeví jako klinicky významný.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podání paliperidonu laboratorním potkanům a psům prokázaly hlavní farmakologické účinky jako je celkový útlum a účinky zprostředkované prolaktinem na mléčnou žlázu a genitálie. Paliperidon nebyl u laboratorních potkanů a králíků teratogenní. Ve studiích reprodukční toxicity používajících risperidon u laboratorních potkanů, který je u potkanů a lidí extenzivně metabolizován na paliperidon, bylo pozorováno snížení porodní hmotnosti a přežití mláďat. Ostatní antagonisté dopaminu, pokud jsou podávány březím zvířatům, měly negativní účinky na učení a motorický vývoj mláďat. Paliperidon nebyl v souboru testů genotoxický. Ve studiích karcinogenity po perorálním podání risperidonu laboratorním potkanům a myším bylo pozorováno zvýšení adenomů hypofýzy (myši), endokrinních adenomů pankreatu (laboratorní potkani) a adenomů mléčné žlázy (oba zvířecí druhy). Tyto nádory mohou souviset s prodlouženým dopaminovým D<sub>2</sub> antagonismem a hyperprolaktinemií. Význam nálezů těchto nádorů u hlodavců není z hlediska rizika pro člověka znám.

V 7týdenní studii toxicity u juvenilních potkanů, jimž byl perorálně podáván paliperidon v dávkách až do 2,5 mg/kg/den, což odpovídá expozici přibližně srovnatelné klinické expozici na základě AUC, nebylo pozorováno žádné ovlivnění jejich růstu, sexuálního dospívání a reprodukčních schopností. Paliperidon nenarušoval neurobehaviorální rozvoj u samců při dávkách až do 2,5 mg/kg/den. Při dávkách 2,5 mg/kg/den u samic byl pozorován vliv na učení a paměť. Tento účinek nebyl pozorován po přerušení léčby. Ve 40týdenní studii toxicity juvenilních psů, jimž byl perorálně podáván risperidon (který je do značné míry přeměněn na paliperidon) v dávkách až do 5 mg/kg/den, byly pozorovány více než 3krát intenzivnější účinky na sexuální zrání, růst dlouhých kostí a minerální hustotu stehenní kosti oproti klinické expozici na základě AUC.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### 3 mg

##### *Jádro*

Polyethylenoxid 200K

Chlorid sodný

Povidon 40

Kyselina stearová

Butylhydroxytoluen (E321)

Žlutý oxid železitý (E172)

Polyethylenoxid 7000K

Červený oxid železitý (E172)

Hyetelóza

Makrogol 3350

Acetát celulózy

##### *Potahová vrstva*

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Monohydrát laktózy

Triacetin

Karnaubský vosk

##### *Černý inkoust*

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol

Hypromelóza

#### 6 mg

##### *Jádro*

Polyethylenoxid 200K

Chlorid sodný

Povidon 40

Kyselina stearová

Butylhydroxytoluen (E321)

Polyethylenoxid 7000K

Červený oxid železitý (E172)

Hyetelóza

Makrogol 3350

Acetát celulózy

##### *Potahová vrstva*

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Karnaubský vosk

*Černý inkoust*  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hypromelóza

### **9 mg**

*Jádro*  
Polyethylenoxid 200K  
Chlorid sodný  
Povidon 40  
Kyselina stearová  
Butylhydroxytoluen (E321)  
Polyethylenoxid 7000K  
Červený oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)  
Hyetelóza  
Makrogol 3350  
Acetát celulózy

*Potahová vrstva*  
Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Červený oxid železitý (E172)  
Karnaubský vosk

*Černý inkoust*  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hypromelóza

### **12 mg**

*Jádro*  
Polyethylenoxid 200K  
Chlorid sodný  
Povidon 40  
Kyselina stearová  
Butylhydroxytoluen (E321)  
Polyethylenoxid 7000K  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Hyetelóza  
Makrogol 3350  
Acetát celulózy

*Potahová vrstva*  
Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Karnaubský vosk

Černý inkoust  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hypromelóza

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Blistry: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky:

Lahvička z bílého polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s pečetícím uzávěrem a polypropylenovým bezpečnostním dětským uzávěrem. Každá lahvička obsahuje 2 sáčky s 1 g silikagelu (sráženého oxidu křemičitého) na vysoušení (sáček je z polyethylenu schváleného pro použití v potravinářství).

Velikost balení: 30 a 350 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Blistry:

Polyvinylchlorid (PVC) laminovaný polychloro-trifluoroethylen (PCTFE)/aluminiová protlačovací vrstva

Velikost balení: 14, 28, 30, 49, 56 a 98 tablet s prodlouženým uvolňováním

nebo

Bílý polyvinylchlorid (PVC) laminovaný polychloro-trifluoroethylen (PCTFE)/aluminiová protlačovací vrstva

Velikost balení: 14, 28, 30, 49, 56 a 98 tablet s prodlouženým uvolňováním

nebo

Orientovaný polyamid (OPA)-aluminium-polyvinylchlorid (PVC)/aluminiový dětský bezpečnostní protlačovací blister.

Velikost balení: 14, 28, 49, 56 a 98 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### **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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. června 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 14. května 2012

## **10. DATUM, REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ  
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO PVC-PCTFE/AL BLISTR (pro bílý a čirý blistr)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

paliperidonum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 3 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 6 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 9 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 12 mg

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

3mg tablety

Obsahuje laktózu. Přečtěte si příbalovou informaci, kde najdete další údaje.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet s prodlouženým uvolňováním  
28 tablet s prodlouženým uvolňováním  
30 tablet s prodlouženým uvolňováním  
49 tablet s prodlouženým uvolňováním  
56 tablet s prodlouženým uvolňováním  
98 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY-PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Tabletu polykejte celou, nekousejte, nedělte ani nedrt'te.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

3 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/065 - ČIRÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/001 - ČIRÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/002 - ČIRÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/003 - ČIRÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/004 - ČIRÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/005 - ČIRÝ

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/066 - BÍLÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/021 - BÍLÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/022 - BÍLÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/023 - BÍLÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/024 - BÍLÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/025 - BÍLÝ

6 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/068 - ČIRÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/006 - ČIRÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/007 - ČIRÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/008 - ČIRÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/009 - ČIRÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/010 - ČIRÝ

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/069 - BÍLÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/026 - BÍLÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/027 - BÍLÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/028 - BÍLÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/029 - BÍLÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/030 - BÍLÝ

9 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/071 - ČIRÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/011 - ČIRÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/012 - ČIRÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/013 - ČIRÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/014 - ČIRÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/015 - ČIRÝ

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/072 - BÍLÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/031 - BÍLÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/032 - BÍLÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/033 - BÍLÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/034 - BÍLÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/035 - BÍLÝ

12 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/074 - ČIRÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/016 - ČIRÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/017 - ČIRÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/018 - ČIRÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/019 - ČIRÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/020 - ČIRÝ

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/075 - BÍLÝ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/036 - BÍLÝ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/037 - BÍLÝ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/038 - BÍLÝ

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/039 - BÍLÝ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/040 - BÍLÝ

### 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

### 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

### 15. NÁVOD K POUŽITÍ

### 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

invega 3 mg

invega 6 mg

invega 9 mg

invega 12 mg

### 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**7 & 10 TABLET V PVC-PTFE/AL BLISTRU (pro bílý a čirý blistr)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

paliperidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

**3. POUŽITELNOST**

EXP MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA PRO OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM BLISTR

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 3 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 6 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 9 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 12 mg

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

3mg tablety

Obsahuje laktózu. Přečtěte si příbalovou informaci, kde najdete další údaje.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet s prodlouženým uvolňováním  
28 tablet s prodlouženým uvolňováním  
49 tablet s prodlouženým uvolňováním  
56 tablet s prodlouženým uvolňováním  
98 tablet s prodlouženým uvolňováním

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY-PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Tabletu polykejte celou, nekousejte, nedělte ani nedrt'te.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZE A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

3 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/067

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/041

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/042

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/043

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/044

6 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/070

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/045

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/046

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/047

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/048

9 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/073

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/049

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/050

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/051

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/052

12 mg

14 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/076

28 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/053

49 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/054

56 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/055

98 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/056

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**7 TABLET V OPA-AL-PVC/AL BLISTRU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

paliperidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

**3. POUŽITELNOST**

EXP MM/RRRR

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA NA LAHVIČKU

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

paliperidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 3 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 6 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 9 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 12 mg

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

3mg tablety

Obsahuje laktózu. Přečtěte si příbalovou informaci, kde najdete další údaje.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním  
350 tablet s prodlouženým uvolňováním

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY-PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Tabletu polykejte celou, nekousejte, nedělte ani nedrťte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

3 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/057

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/058

6 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/059

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/060

9 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/061

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/062

12 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/063

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/064

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

#### 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

#### 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

LAHVIČKA

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

paliperidonum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 3 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 6 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 9 mg  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 12 mg

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

3mg tablety

Obsahuje laktózu. Přečtěte si příbalovou informaci, kde najdete další údaje.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním  
350 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Tabletu polykejte celou, nekousejte, nedělte ani nedrťte.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRES DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

3 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/057

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/058

6 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/059

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/060

9 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/061

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/062

12 mg

30 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/063

350 tablet s prodlouženým uvolňováním – EU/1/07/395/064

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## **B PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**  
**INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**  
**INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**  
**INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**

paliperidonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je INVEGA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek INVEGA užívat
3. Jak se INVEGA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek INVEGA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je INVEGA a k čemu se používá**

INVEGA obsahuje léčivou látku paliperidon, který patří do skupiny antipsychotických léků.

INVEGA se užívá k léčbě schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 15 let a starších.

Schizofrenie je onemocnění s projevy jako je slyšení věcí, vidění nebo cítění věcí, které nejsou přítomny, mylná přesvědčení, neobvyklá podezíravost, stáhnutí se do sebe, nesouvislá řeč, oploštěnost citů a chování. Lidé s tímto onemocněním mohou také pociťovat depresi, úzkost, provinilost nebo napětí.

INVEGA se také užívá k léčbě schizoafektivní poruchy u dospělých.

Schizoafektivní porucha je duševní stav, při kterém osoba pociťuje kombinaci příznaků schizofrenie (viz výše) a zároveň i příznaky poruchy nálady (povznesená nálada, pocity smutku, neklidu nebo roztržitosti, nespavost, hovornost, ztráta zájmu o každodenní aktivity, nepřiměřeně dlouhý nebo krátký spánek, příliš vysoký nebo nízký příjem potravy a vracející se sebevražedné myšlenky).

INVEGA může pomoci zlepšit příznaky Vašeho onemocnění a zabánit jejich návratům zpět.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek INVEGA užívat**

#### **Neužívejte přípravek INVEGA**

- jestliže jste alergický(á) na paliperidon, risperidon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

## **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku INVEGA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- U pacientů se schizoafektivní poruchou léčených tímto léčivým přípravkem je nutno důkladně sledovat potenciální změnu manických příznaků na depresivní.
- Tento léčivý přípravek nebyl studován u starších pacientů s demencí. U starších pacientů s demencí, kteří jsou léčeni jinými podobnými léky, se však může zvýšit riziko cévní mozkové příhody (mrtvice) nebo úmrtí (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky).
- Jestliže trpíte Parkinsonovou chorobou nebo demencí.
- Jestliže u Vás byly v minulosti zjištěny příznaky jako je vysoká teplota a svalová ztuhlost (rovněž označované jako neuroleptický maligní syndrom).
- Jestliže jste u sebe někdy zaznamenal(a) neobvyklé pohyby jazyka nebo obličeje (tardivní dyskineze).  
Měl(a) byste si být vědom(a), že oba tyto stavy mohou být způsobeny léky této skupiny.
- Jestliže víte, že jste v minulosti měl(a) nízké hladiny bílých krvinek (což mohlo, ale nemuselo, být způsobeno jinými léčivými přípravky).
- Jestliže trpíte cukrovkou (diabetem) nebo jste náchylný(á) k diabetu.
- Jestliže trpíte srdečním onemocněním nebo se léčíte na srdeční onemocnění a můžete mít předpoklady k nízkému krevnímu tlaku.
- Jestliže trpíte epilepsií.
- Jestliže trpíte obtížemi s polykáním, se žaludkem nebo střevními obtížemi, které mohou snížit Vaši schopnost polykat nebo snížit průchodnost potravy při normálním pohybu střev.
- Jestliže trpíte onemocněními, která jsou provázána průjmem.
- Jestliže máte problémy s ledvinami.
- Jestliže máte problémy s játry.
- Jestliže u Vás dochází k prodloužené a/nebo bolestivé erekci.
- Jestliže trpíte obtížemi s udržením základní tělesné teploty nebo s přehříváním.
- Jestliže máte abnormálně vysokou hladinu hormonu prolaktinu v krvi nebo jestliže máte nádor, který je pravděpodobně závislý na prolaktinu.
- Jestliže jste Vy nebo někdo z rodiny měl(a) v minulosti krevní sraženiny, protože antipsychotika jsou spojována s jejich tvorbou.

Jestliže se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, informujte o tom, prosím, svého lékaře, aby Vám případně mohl upravit dávkování nebo po nějakou dobu více sledovat Váš zdravotní stav.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených přípravkem INVEGA byly velmi vzácně pozorovány nebezpečně nízké počty jistého typu bílých krvinek, které jsou třeba pro boj s infekcí ve Vaší krvi, může Vám lékař kontrolovat počet bílých krvinek.

INVEGA může způsobovat vzestup tělesné hmotnosti. Významný vzestup tělesné hmotnosti může negativně ovlivnit Váš zdravotní stav. Lékař by tedy měl pravidelně kontrolovat Vaši tělesnou hmotnost.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených přípravkem INVEGA byla pozorována cukrovka (diabetes mellitus) nebo její zhoršení, měl by Vám lékař kontrolovat příznaky vysoké hladiny cukru v krvi. U pacientů s již existující cukrovkou je nutno kontrolovat hladiny glukózy v krvi pravidelně. Během oční operace šedého očního zákalu (katarakty), se zornice (černý kruh ve středu oka ) nemusí zvětšovat podle potřeby. Také může v průběhu operace dojít ke změknutí duhovky (barevné části oka), což může vést k poškození oka. Pokud plánujete podstoupit operaci oka, ujistěte se, že jste řekl(a) očnímu lékaři, že užíváte tento přípravek.

## **Děti a dospívající**

INVEGA není určena pro děti a dospívající ve věku do 15 let k léčbě schizofrenie.

INVEGA není určena pro děti a dospívající ve věku do 18 let k léčbě schizoafektivní poruchy.

Bezpečnost a účinnost přípravku INVEGA u těchto skupin nebyla dosud stanovena.

### **Další léčivé přípravky a INVEGA**

Informujte svého lékaře nebo o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a). Je-li tento léčivý přípravek užíván s některými léčivými přípravky, které kontrolují srdeční rytmus, nebo s některými léčivými přípravky jiného typu, například antihistaminky, antimalariky nebo jinými antipsychotiky, mohou se vyskytnout nepravidelnosti elektrické funkce v srdci.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek účinkuje především v mozku, mohlo by dojít k vzájemnému ovlivňování s jinými léky (nebo alkoholem), které také působí v mozku a jejich účinky na činnost mozku by se mohly navýšit.

Vzhledem tomu, že tento léčivý přípravek může snižovat krevní tlak, je zapotřebí postupovat opatrně při užívání tohoto přípravku spolu s jinými léky, které snižují krevní tlak.

Tento léčivý přípravek může snižovat účinek léků proti Parkinsonově chorobě a projevu neklidných nohou (např. levodopa).

Účinek tohoto léčivého přípravku může být ovlivněn, užíváte-li léčivé přípravky, které ovlivňují rychlost pohybu střev (např. metoklopramid).

Při současném podávání tohoto léčivého přípravku s valproátem je nutno zvážit snížení dávky tohoto přípravku.

Užívání perorálního risperidonu spolu s tímto léčivým přípravkem se nedoporučuje, protože kombinace těchto léčivých přípravků může vést ke zvýšení nežádoucích účinků.

INVEGA má být používána s opatrností společně s léky, které zvyšují aktivitu centrálního nervového systému (psychostimulancia, jako je methylfenidát).

### **INVEGA s alkoholem**

Při léčbě tímto léčivým přípravkem byste se měl(a) vyvarovat požívání alkoholu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek nesmíte užívat během těhotenství, dokud jste se o tom neporadila se svým lékařem. Následující příznaky se mohou objevit u novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek INVEGA v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství): třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, rozrušení, dýchací potíže a potíže při kojení. Jestliže se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, neměla byste kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Během léčby tímto léčivým přípravkem se mohou vyskytnout závratě a zrakové obtíže (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky). Je zapotřebí s tím počítat při činnostech, které vyžadují plnou pozornost, např. při řízení dopravních prostředků nebo obsluze přístrojů nebo strojů.

### **Tablety přípravku INVEGA 3 mg obsahují laktózu**

3mg tablety tohoto léčivého přípravku obsahují laktózu, určitý druh cukru. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **INVEGA obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se INVEGA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### Užívání u dospělých

Doporučená dávka u dospělých je 6 mg jednou denně ráno. Lékař může dávku zvýšit nebo snížit v rozmezí dávky od 3 mg do 12 mg jednou denně při léčbě schizofrenie nebo 6 mg až 12 mg jednou denně při léčbě schizoafektivní poruchy. V závislosti na tom, jak na Vás lék působí.

#### Užívání u dospívajících

Doporučená úvodní dávka k léčbě schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších je 3 mg jednou denně, podávaná ráno.

U dospívajících s tělesnou hmotností 51 kg a více lze dávku zvýšit v rozmezí od 6 mg do 12 mg jednou denně.

U dospívajících s tělesnou hmotností méně než 51 kg lze dávku zvýšit na 6 mg jednou denně.

Váš lékař rozhodne o dávce pro Vás. Množství, které užíváte závisí na tom, jak na Vás lék působí.

#### Jak a kdy užívat INVEGU

Tento léčivý přípravek se musí užívat perorálně, polyká se celý, zapíjí vodou nebo jinou tekutinou. Nesmí se kousat, lámat nebo drtit.

Tento léčivý přípravek se užívá každé ráno se snídaní nebo bez ní, ale každý den stejným způsobem. Nestřídejte užívání se snídaní jeden den a bez snídaně další den.

Léčivá látka paliperidon se po spolknutí uvolní z pouzdra tablety a pouzdro se vyloučí stolicí.

#### Pacienti s problémy s ledvinami

Podle funkce Vašich ledvin může lékař upravit dávku tohoto léčivého přípravku.

#### Starší pacienti

Lékař může snížit dávku přípravku INVEGA, je-li snížena funkce ledvin.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku INVEGA, než jste měl(a)

Okamžitě vyhledejte svého lékaře. Může se u Vás objevit ospalost, únava, nenormální tělesné pohyby, obtíže při stání a chůzi, závratě vyvolané poklesem krevního tlaku a nenormální rychlost srdečního tepu.

#### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek INVEGA

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste zapomněl(a) užít jednu dávku, užijte další dávku následující den po chybějící dávce. Jestliže zapomenete užít dvě dávky nebo více dávek, poraďte se se svým lékařem.

#### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek INVEGA

Nepřestávejte lék užívat, protože účinky léku vymizí. Tento přípravek byste neměl(a) přestat užívat, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař, protože by se mohly příznaky Vašeho onemocnění znovu objevit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se však nemusí vyskytnout u každého.

#### **Okamžitě oznamte svému lékaři, pokud:**

- se u Vás objeví krevní sraženiny v žilách, obzvláště nohou (mezi příznaky patří otok, bolest a zarudnutí nohou), které mohou krevním řečištěm putovat do plic a způsobovat dýchací problémy a bolest na hrudi. Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.
- máte demenci a dojde k náhlé změně Vašeho duševního stavu nebo se objeví náhlá slabost nebo necitlivost obličeje, paží nebo nohou, zejména pouze na jedné straně, nebo nesrozumitelná řeč, i když jen na krátký okamžik. Může se jednat o příznaky cévní mozkové příhody (mrtvice).
- se objeví horečka, ztuhlost svalů, pocení nebo snížená úroveň vědomí (onemocnění zvané „neuroleptický maligní syndrom“). Může být nutná okamžitá léčba.
- jste muž a máte prodlouženou nebo bolestivou erekci. To se nazývá priapismus. Může být nutná okamžitá léčba.
- se objeví mimovolní rytmické pohyby jazyka, úst nebo obličeje. Může být nutné ukončit léčbu paliperidonom.
- se u Vás objeví závažná alergická reakce projevující se horečkou, otokem úst, obličeje, rtů nebo jazyka, dušností, svěděním, kožní vyrážkou a někdy poklesem krevního tlaku (tedy tzv. „anafylaktická reakce“).

#### **Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob**

- obtíže s usínáním nebo se spánkem;
- parkinsonismus: tento stav může zahrnovat pomalé nebo neobvyklé pohyby, pocit ztuhlosti nebo tvrdnutí svalů (což vede k trhavým pohybům) a někdy dokonce pocit náhlé zástavy pohybu a poté jeho pokračování. Dalšími příznaky parkinsonismu jsou pomalá šouravá chůze, klidový třes, zvýšená tvorba slin a/nebo slinění a ztráta výrazu v obličeji;
- neklid;
- pocit ospalosti nebo snížené bdělosti;
- bolest hlavy.

#### **Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 osob**

- infekce hrudníku (bronchitida, tj. zánět průdušek), příznaky nachlazení, infekce nosních dutin, infekce močových cest, pocity jako při chřipce;
- zvýšení tělesné hmotnosti; zvýšení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu;
- povznesená nálada (mánie), podráždění, deprese, úzkost;
- dystonie: jedná se o stav, který zahrnuje pomalé nebo prodloužené mimovolní stahy svalů. I když může postihnout jakoukoli část těla (a může vést k neobvyklému držení těla), dystonie často postihuje svaly v obličeji, včetně nenormálních pohybů očí, úst, jazyka nebo čelisti);
- závratě;
- dyskineze: jedná se o stav, který zahrnuje mimovolní pohyby svalů a může zahrnovat opakující se stahy nebo svíjivé pohyby nebo záškuby;
- třes;
- rozmazané vidění;
- porucha vedení mezi horní a spodní částí srdce, abnormální vedení elektrického vzruchu v srdci, prodloužení QT intervalu v srdci, pomalý tlukot srdce, rychlý tlukot srdce;
- nízký tlak krve po postavení se (z toho důvodu se některé osoby užívající přípravek INVEGA mohou cítit na omdlení, pociťovat závrať nebo mohou omdlít, pokud se náhle zvednou), vysoký krevní tlak;
- bolest v krku, kašel, ucpaný nos;
- bolest břicha, nepříjemný pocit v břiše, zvracení; pocit na zvracení, zácpa, průjem; špatné trávení; sucho v ústech; bolest zubů;
- zvýšení jaterních transamináz v krvi;
- svědění, vyrážka;
- bolest kostí nebo svalů; bolest zad; bolest kloubů;



- ztráta menstruace;
- horečka, slabost; únava.

#### **Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 osob**

- zánět plic, infekce dýchacích cest, infekce močového měchýře, infekce ucha, angína;
- snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu krevních destiček (krevní buňky, které pomáhají zastavit krvácení), anemie (chudokrevnost), snížení počtu červených krvinek;
- INVEGA může zvyšovat hladinu hormonu zvaného „prolaktin“ stanovenou při rozboření krve (což může nebo nemusí vyvolat příznaky). Objeví-li se příznaky vysoké hladiny prolaktinu, mohou zahrnovat (u mužů) zduření prsů, problémy s dosažením a udržení erekce nebo další sexuální poruchy, (u žen) nepříjemný pocit v prsech, výtok mléka z prsů, vynechání menstruace nebo jiné problémy s menstruací
- cukrovka nebo zhoršení existující cukrovky, zvýšení hladin cukru v krvi, zvětšení obvodu pasu, ztráta chuti k jídlu vedoucí k podvýživě a nízké tělesné hmotnosti, vysoké hladiny triglyceridů (tuků) v krvi;
- poruchy spánku, zmatenost, snížení sexuální touhy, neschopnost dosáhnout orgasmu, nervozita; noční můry;
- tardivní dyskineze (trhavé nebo cukavé pohyby obličeje, jazyka nebo jiných částí těla, které nelze ovládnout). Okamžitě oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví mimovolní rytmické pohyby jazyka, úst a obličeje. Může být nutné ukončit léčbu přípravkem INVEGA;
- konvulze (záchvaty), omdlávání, nepřekonatelná potřeba pohybovat částmi těla, závrať po postavení se, porucha pozornosti, problém s řečí, ztráta normální chuti, snížená citlivost kůže na bolest nebo dotyk, pocit brnění, mravenčení nebo necitlivosti kůže;
- přecitlivělost očí na světlo, infekce oka nebo „zčervenání“ oka, suché oko;
- pocit točení hlavy (vertigo), zvonění v uších, bolest ucha;
- nepravidelný tlukot srdce, abnormální záznam vodivosti v srdci (elektrokardiogram neboli EKG), chvění nebo pocit bušení v hrudi (palpitace);
- nízký tlak krve;
- dušnost, chrápání, krvácení z nosu;
- otok jazyka, infekce žaludku nebo střeva, obtíže s polykáním, nadměrná plynatost nebo nadýmání;
- zvýšení GGT (jaterní enzym zvaný gamaglutamyltransferáza) v krvi, zvýšení hodnot jaterních enzymů v krvi;
- kopřivka, vypadávání vlasů, ekzém, akné;
- zvýšení CPK (kreatinfosfokináza) v krvi; jedná se o enzym, který je někdy spojen s rozpadem svalové tkáně, svalové záškuby, ztuhlost kloubů, otok kloubů, svalová slabost, bolest krční páteře;
- inkontinence (nekontrolovaný únik) moči, časté močení, nemožnost močit, bolest při močení;
- erektilní dysfunkce, porucha ejakulace;
- vynechávání menstruace nebo jiné problémy s menstruací (u žen), výtok mléka z prsou, sexuální dysfunkce, bolest prsou, nepříjemný pocit v prsou;
- otok obličeje, úst, očí nebo rtů, otok těla, paží nebo nohou;
- zimnice, zvýšení tělesné teploty;
- změna způsobu chůze;
- pocit žízně;
- bolest na hrudi, nepříjemný pocit na hrudi, špatný pocit;
- pád.

#### **Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob**

- infekce oka, plísňová infekce nehtů, infekce kůže, zánět kůže způsobený roztoči;
- nebezpečné snížení určitého druhu bílých krvinek potřebných k boji s infekcí v krvi;
- snížení počtu typu bílých krvinek, který Vás pomáhá chránit proti infekci, zvýšení počtu eozinofilů (druh bílých krvinek) v krvi;
- závažná alergická reakce charakterizovaná horečkou, otokem úst, obličeje, rtů nebo jazyka, dušností, svěděním, kožní vyrážkou a někdy poklesem krevního tlaku, alergická reakce;

- cukr v moči;
- nepatřičná sekrece hormonu, který kontroluje objem moči;
- život ohrožující komplikace nekontrolovaného diabetu (cukrovky);
- nebezpečně vysoký příjem vody, nízká hladina cukru v krvi, nadměrné pití vody, zvýšení cholesterolu v krvi;
- náměšičnost;
- ztuhnutí nebo nereagování při bdělosti (katatonie);
- nedostatek emocí;
- neuroleptický maligní syndrom (zmatenost, snížená úroveň vědomí, vysoká horečka a závažná ztuhlost svalů);
- ztráta vědomí, porucha rovnováhy, abnormální koordinace;
- problém s cévami v mozku, mdloba kvůli nekontrolované cukrovce, nereagování na podněty, nízká úroveň vědomí, třes hlavy;
- glaukom (zelený zákal, tj. zvýšený nitrooční tlak), zvýšená tvorba slz, zčervenání očí, problémy s pohybem očí, protáčení očí;
- fibrilace síní (nenormální tlukot srdce), rychlý tlukot srdce po postavení se;
- krevní sraženina v cévách zejména v dolních končetinách (příznaky zahrnují otok, bolest a zarudnutí nohy), která se může přesunovat krevním řečištěm do plic a způsobit bolest na hrudi a obtíže s dýcháním. Objeví-li se u Vás kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékaře.
- snížení zásobení některých částí těla kyslíkem (kvůli sníženému průtoku krve), návaly;
- problém s dýcháním ve spánku (spánková apnoe), rychlé povrchní dýchání;
- zánět plic způsobený vdechnutím potravy, neprůchodnost dýchacích cest, problémy s hlasem;
- neprůchodnost střeva, inkontinence (nemožnost udržet) stolice, velmi tvrdá stolice, nedostatek pohybu střev, který způsobuje ucpaní střev;
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka);
- zánět slinivky břišní;
- závažná alergická reakce s otokem, který může postihnout hrdlo a vést k obtížím s dýcháním;
- zesílení kůže, suchá kůže, zčervenání kůže, změna zbarvení kůže, šupinatá svědivá pokožka ve vlasech nebo kůže, lupy;
- poškození svalových vláken a bolest svalů (rhabdomyolýza), nenormální držení těla;
- priapismus (prodloužená erekce, která může vyžadovat chirurgický zákrok);
- zvětšení prsou u mužů, zvětšení prsních žláz, výtok z prsou, výtok z pochvy;
- opoždění menstruace, zvětšení prsů;
- velmi nízká tělesná teplota, zvýšení tělesné teploty;
- abstinenční příznaky.

#### **Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit**

- překrvení a zduření sliznice v plicích;
- zvýšení hladiny inzulínu (hormon, který kontroluje hladinu cukru v krvi) v krvi.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při užívání jiného léku zvaného risperidon, který je velmi podobný paliperidonu, takže je lze očekávat i u přípravku INVEGA: porucha příjmu potravy spojená se spánkem (jedení ve spánku), jiné druhy problémů s cévami v mozku, skřípavé zvuky v plicích a závažná nebo život ohrožující vyrážka s puchýři a odlupující se kůží, která se může objevit v ústech, nose, očích, genitáliích a kolem nich a šířit se do dalších oblastí těla (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza). Během oční operace šedého očního zákalu (katarakty), se zornice (černý kruh ve středu oka) nemusí zvětšovat podle potřeby. Také může v průběhu operace dojít ke změknutí duhovky (barevné části oka), což může vést k poškození oka. Pokud plánujete podstoupit operaci oka, ujistěte se, že jste řekl(a) očnímu lékaři, že užíváte tento přípravek.

#### **Další nežádoucí účinky u dospívajících**

Dospívající mají obvykle podobné nežádoucí účinky jako dospělí, kromě následujících nežádoucích účinků, které byly pozorovány častěji:

- pocit ospalosti nebo snížené bdělosti;

- parkinsonismus: Tento stav může zahrnovat pomalé nebo neobvyklé pohyby, pocit ztuhlosti nebo tvrdnutí svalů (což vede k trhavým pohybům) a někdy dokonce pocit náhlé zástavy pohybu a poté jeho pokračování. Dalšími příznaky parkinsonismu jsou pomalá šouravá chůze, klidový třes, zvýšená tvorba slin a/nebo slinění a ztráta výrazu v obličeji;
- zvýšení tělesné hmotnosti;
- příznaky nachlazení;
- neklid;
- třes;
- bolest břicha;
- výtok mléka z prsů u dívek;
- zduření prsů u chlapců
- akné;
- problém s řečí;
- infekce žaludku nebo střeva;
- krvácení z nosu;
- infekce ucha;
- vysoká hladina triglyceridů (tuků) v krvi;
- pocit točení hlavy (závrať);

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek INVEGA uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek neuzívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru/lahvičce a krabičce za EXP:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Blistry: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek INVEGA obsahuje**

•Léčivou látkou je paliperidonum.

Jedna tableta přípravku INVEGA 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 3 mg.

Jedna tableta přípravku INVEGA 6 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 6 mg.

Jedna tableta přípravku INVEGA 9 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 9 mg.

Jedna tableta přípravku INVEGA 12 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje paliperidonum 12 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro potahované tablety:

Polyethylenoxid 200K

Chlorid sodný

Povidon 40

Kyselina stearová

Butylhydroxytoluen (E321)

Žlutý oxid železitý (E172) (pouze u tablet 3 mg, 12 mg)

Polyethylenoxid 7000K

Červený oxid železitý (E172)

Hyetelóza

Makrogol 3350

Acetát celulózy

Černý oxid železitý (E172) (pouze u tablet 9 mg)

Barevná potahová vrstva:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400 (pouze u tablet 6 mg, 9 mg a 12 mg)

Žlutý oxid železitý (E172) (pouze u tablet 6 mg, 12 mg)

Červený oxid železitý (E172) (pouze u tablet 6 mg, 9 mg)

Monohydrát laktózy (pouze u tablet 3 mg)

Triacetin (pouze u tablet 3 mg)

Karnaubský vosk

Černý inkoust:

Černý oxid železitý (E172)

Makrogol

Hypromelóza

### **Jak přípravek INVEGA vypadá a co obsahuje balení**

Přípravek INVEGA tablety s prodlouženým uvolňováním jsou ve tvaru podobném tobolkám. Tablety o síle 3 mg jsou bílé s potiskem „PAL 3“, tablety o síle 6 mg jsou béžové s potiskem „PAL 6“, tablety o síle 9 mg jsou růžové s potiskem „PAL 9“ a tablety o síle 12 mg jsou žluté s potiskem „PAL 12“.

Všechny tablety jsou k dispozici v těchto velikostech balení:

- Lahvičky: Tablety se dodávají v plastové lahvičce s plastovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje buď 30 tablet nebo 350 tablet. Každá lahvička obsahuje dva sáčky se silikagelem, které slouží k pohlcování vlhkosti a tím k udržení tablet v suchu.
- Blistry: Tablety se dodávají v blistrech zabalených v krabičce po 14, 28, 30, 49, 56 a 98 tabletech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

### **Výrobce**

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

04100 Borgo San Michele

Latina

Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

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

**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: 800.688.777 / +39 02 2510 1

**Lietuva**

UAB “JOHNSON & JOHNSON”  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.