

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Niapelf 25 mg retard szuszpenziós injekció  
Niapelf 50 mg retard szuszpenziós injekció  
Niapelf 75 mg retard szuszpenziós injekció  
Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció  
Niapelf 150 mg retard szuszpenziós injekció

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

### Niapelf 25 mg retard szuszpenziós injekció

25 mg paliperidonnak megfelelő paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

### Niapelf 50 mg retard szuszpenziós injekció

50 mg paliperidonnak megfelelő paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

### Niapelf 75 mg retard szuszpenziós injekció

75 mg paliperidonnak megfelelő paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

### Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció

100 mg paliperidonnak megfelelő paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

### Niapelf 150 mg retard szuszpenziós injekció

150 mg paliperidonnak megfelelő paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Retard szuszpenziós injekció.

A szuszpenzió fehér vagy törtefehér. A szuszpenzió pH-semleges (kb. pH 7,0).

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Niapelf paliperidonnal vagy riszperidonnal stabilizált, felnőtt szkizofrén betegek fenntartó kezelésére javallott.

Az orális paliperidon- vagy riszperidon-kezelésre korábban reagáló, kiválasztott felnőtt szkizofrén betegeknél a Niapelf akkor is alkalmazható, ha megelőzően nem történt stabilizálás orális antipszichotikummal, és a pszichotikus tünetek enyhék vagy közepesen súlyosak, valamint hosszú hatású injekciós kezelés szükséges.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

Ajánlott a paliperidon alkalmazását a kezelés 1. napján 150 mg-os dózissal elkezdni, amelyet egy héttel később (8. nap) 100 mg dózis kövessen. A terápiás koncentráció gyors elérése céljából a gyógyszert mindkét esetben a deltaizomba kell injektálni (lásd 5.2 pont). A harmadik dózist egy hónappal a második kezdő dózist követően kell alkalmazni. A javasolt havi fenntartó dózis 75 mg. Néhány betegnél azonban az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság alapján a javasolt 25–150 mg-os tartományon belül előnyösebb lehet alacsonyabb vagy magasabb dózis alkalmazása. A túlsúlyos vagy elhízott betegeknél a felső tartományba eső dózisok alkalmazása lehet indokolt (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok vagy a deltaizomba vagy a gluteális izomba adhatók.

A fenntartó dózis havonta módosítható. Dózismódosításnál a Niapelf nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont), mivel a fenntartó dózisok teljes hatása néhány hónapos viszonylatban nem minden esetben nyilvánvaló.

### *Átállás szájon át alkalmazott retard paliperidonról vagy szájon át alkalmazott riszperidonról Niapelf-re*

A Niapelf alkalmazását a fenti 4.2 pont elején leírtaknak megfelelően kell elkezdni. A korábban retard paliperidon tabletták különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású paliperidonnaltörtendő fenntartó kezelés alatt hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót érhetnek el az injekcióval. A Niapelf fenntartó dózisaival, melyekkel hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérni a következők:

<b>A retard paliperidon tabletták dózisainak és a Niapelf-nek hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük a fenntartó kezelés alatt</b>	
<b>A korábbi, retard paliperidon tabletták dózisa</b>	<b>Niapelf injekció</b>
3 mg naponta	25-50 mg havonta
6 mg naponta	75 mg havonta
9 mg naponta	100 mg havonta
12 mg naponta	150 mg havonta

A korábbi orális paliperidon vagy riszperidon alkalmazását a Niapelf-kezelés megkezdésének időpontjában lehet megszakítani. Néhány beteg esetében előnyös lehet a fokozatos csökkentés. Néhány betegnél, akik az orális paliperidon magasabb dózisaival (pl. 9–12 mg naponta) állnak át gluteális injekcióra, előfordulhat, hogy a Niapelf-fel alacsonyabb plazmaexpozíció alakul ki az átállást követő első 6 hónapban. Ezért, alternatívaként megfontolandó delta injekció adása az első 6 hónapban.

### *Átállás retard riszperidon-injekcióról Niapelf-ra*

A retard riszperidon-injekcióról történő átállásnál a Niapelf terápia a következő tervezett injekció időpontjában kezdhető el. Ezután a Niapelf adását havi rendszerességgel kell folytatni. A 4.2 pontban leírt egyhetes kezdő adagolási séma, beleértve az intramuscularis injekciókat (1. nap és 8. nap) alkalmazása nem szükséges. A korábban retard riszperidon-injekciók különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású Niapelf fenntartó kezelés során hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót érhetnek el, a következők szerint:

<b>A retard riszperidon-injekció dózisainak és a Niapelf-nek hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük</b>	
<b>A korábbi, retard riszperidon-injekció dózisa</b>	<b>Niapelf injekció</b>
25 mg 2 hetente	50 mg havonta
37,5 mg 2 hetente	75 mg havonta
50 mg 2 hetente	100 mg havonta

Az antipszichotikus kezelések megszakítása a megfelelő alkalmazási előírásokban foglaltak szerint történjen. Ha a Niapelf alkalmazását megszakítják, nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni. Az extrapiramidális tünetekre (EPS) adott gyógyszerelés folytatásának szükségességét időszakonként újra kell értékelni.

### Kimaradt dózisok

#### *A dózisok kihagyásának elkerülése*

A Niapelf második kezdő dózisát egy héttel az első dózist követően ajánlott alkalmazni. A dózis kimaradásának elkerülése céljából a betegek a második dózist az egyhetes (8. nap) időpontot 4 nappal megelőzően vagy azt követően is megkaphatják. A harmadik és további injekciókat hasonló módon a kezdeti dózistitrálás után havonta ajánlott beadni. A betegek a kimaradt havi dózis kiküszöbölése céljából legfeljebb 7 nappal a havi beadási időpont előtt vagy után kaphatják meg az injekciót.

Ha a második Niapelf injekció tervezett napja (8. nap $\pm$ 4 nap) kimarad, a javasolt újratezdés az első injekció beadásától eltelt időszak hosszától függ.

#### *Kimaradt második kezdő dózis (<4 héttel az első injekció után)*

Ha az első injekció beadása óta kevesebb mint 4 hét telt el, akkor a második 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a beteg deltaizomába. A harmadik, 75 mg-os Niapelf injekciót 5 héttel az első injekciót követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba kell beadni (a második injekció tervezett időpontjától függetlenül). Ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25–150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

#### *Kimaradt második kezdő dózis (4–7 héttel az első injekció után)*

Ha az első Niapelf injekció beadása óta 4–7 hét telt el, akkor az adagolást két 100 mg-os injekcióval kell folytatni a következő módon:

1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltaizomba
2. egy másik injekciót ugyancsak a deltaizomba egy héttel később
3. ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25–150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság függvényében folytatható.

#### *Kimaradt második kezdő dózis (>7 héttel az első injekció után)*

Ha az első Niapelf injekció beadása óta több mint 7 hét telt el, akkor a Niapelf kezdő dózisára a fent javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

#### *Kimaradt havi fenntartó dózis (1 hónap–6 hét)*

A bevezetést követően havi egyszeri Niapelf injekció javasolt. Ha az utolsó injekció beadása óta kevesebb, mint 6 hét telt el, akkor a korábban alkalmazott, beállított dózist haladéktalanul be kell adni, amit a havi egyszeri injekciók követnek.

#### *Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hét–6 hónap)*

Ha az utolsó Niapelf injekció beadása óta több mint 6 hét telt el, a teendők az alábbiak:

##### *25–100 mg dózissal stabilizált betegeknél*

1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltaizomba, ugyanabban a dózisban, mint amivel a beteget korábban stabilizálták
2. egy másik injekciót a deltaizomba (ugyanabban a dózisban) egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25–150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság függvényében folytatható.

##### *150 mg dózissal stabilizált betegeknél*

1. egy 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a deltaizomba
2. egy másik 100 mg-os injekciót a deltaizomba egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25–150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság függvényében folytatható.

*Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hónap)*

Ha az utolsó Niapelf injekció beadása óta több mint 6 hónap telt el, akkor a Niapelf kezdő dózisára a fentiekben javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

65 éves kor felett a hatásosság és a biztonságosság nem bizonyított.

A paliperidon ép vesefunkciójú idősek számára javasolt dózisa általában megegyeznek az ép vesefunkciójú, fiatalabb felnőttek dózisaival. Ugyanakkor, mivel az idősek veseműködése csökkenhet, dózismódosítás lehet indokolt (lásd lent a „*Vesekárosodás*” című részben a vesekárosodásban szenvedő betegek számára javasolt dózisokat).

#### *Vesekárosodás*

A paliperidon vesekárosodásban szenvedő betegeknél szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Az enyhe vesekárosodásban ( $50 \leq$  kreatinin-clearance  $< 80$  ml/perc) szenvedő betegek számára a paliperidon javasolt kezdő dózisa a kezelés 1. napján 100 mg, egy héttel később 75 mg, mindkét esetben a deltaizomba alkalmazva. A javasolt havi fenntartó dózis egy 25–100 mg-os intervallumon belül 50 mg a beteg gyógyszer toleranciája és/vagy a hatásosság alapján.

A paliperidon közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 50$  ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

Az orális paliperidonnal kapcsolatos tapasztalatok alapján az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Mivel a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidon nem vizsgálták, az ilyen betegek kezelésekor óvatosság ajánlott (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A paliperidon biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A Niapelf kizárólag intramuscularisan adható. Tilos bármilyen más módon alkalmazni. Lassan, mélyen a delta vagy glutealis izomba kell fecskendezni. Minden injekciót csak képzett egészségügyi szakember adhat be. A beadás egyszeri injekció formájában történik. A dózis nem adható be megosztott injekciókként.

Az 1. és a 8. napi kezdő dózisokat a terápiás koncentráció gyors elérése céljából mindkét esetben a deltaizomba kell beadni (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok a deltaizomba vagy a gluteális izomba is adhatók. Az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom esetén megfontolandó a gluteális izomról a deltaizomra (illetve fordítva) történő áttérés, ha a beadási helyen fellépő diszkomfort rosszul tolerálható (lásd 4.8 pont). A bal és a jobb oldal váltogatása szintén ajánlott (lásd lent).

A Niapelf alkalmazására és a készítmény kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a betegájékoztatóban (Fontos információ egészségügyi szakemberek részére).

#### *Deltaizomban történő alkalmazás*

A paliperidon kezdő és fenntartó dózisának a deltaizomba történő beadásához javasolt tűméretet a beteg testtömege határozza meg. A 90 kg vagy a feletti testtömegű betegek számára a 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm) tűméret javasolt. A 90 kg alatti testtömegű betegek számára a 23G×1"

(25,4 mm×0,64 mm) tűméret javasolt. Az injekciók deltaizomba történő beadását a két deltaizom között változtatni kell.

#### *Gluteális izomba történő alkalmazás*

A paliperidon gluteális izomba történő fenntartó alkalmazásához javasolt tűméret 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm). Az injekciót a gluteális terület külső felső negyedébe kell beadni. A gluteális izomba történő injekciók beadását a két gluteális izom között változtatni kell.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, a riszperidonnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Alkalmazás akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotban lévő betegeknél

A paliperidon nem alkalmazható akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotok kezelésére, amikor a tünetek azonnali enyhítése szükséges.

#### QT-távolság

Elővigyázatosság szükséges, ha a paliperidont olyan betegeknél írják fel, akik ismert szív- és érrendszeri betegségben szenvednek, vagy a családi kórtörténetükben QT-szakasz-megnyúlás fordult elő, továbbá, ha egyidejűleg más, feltételezetten QT-szakasz-megnyúlást okozó gyógyszereket is használnak.

#### Neurolepticus malignus szindróma

Neurolepticus malignus szindrómát (NMS) – melynek jellemzői a hyperthermia, izommerevség, vegetatív instabilitás, öntudatzavar és emelkedett szérum-kreatinfoszfokinázszint – jelentettek paliperidon alkalmazása esetén. További klinikai jelek lehetnek a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. Ha a betegnél NMS-re utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, a paliperidon adását meg kell szakítani.

#### Tardív dyskinesia/extrapiramidális tünetek

A dopaminreceptor-antagonista tulajdonságokkal rendelkező gyógyszereket összefüggésbe hozzák elsősorban a nyelv és/vagy az arc ritmikus, akaratlan mozgásaival jellemzett tardív dyskinesia indukciójával. Ha a tardív dyskinesiaára utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, valamennyi antipszichotikum, köztük a paliperidon adásának megszakítása megfontolandó.

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik pszichostimulánst (pl. metilfenidát) és paliperidont kapnak egyidejűleg, mivel extrapiramidális tünetek jelentkezhetnek az egyik vagy mindkét gyógyszer beállításakor. A stimuláns-kezelés fokozatos abbahagyása javasolt (lásd 4.5 pont).

#### Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis

Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis eseményeket jelentettek a paliperidon mellett. Nagyon ritkán (<1/10 000 beteg) jelentettek agranulocytosist a forgalombahozatalt követő megfigyelések során. A kezelés első néhány hónapjában monitorozni kell azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében klinikailag jelentős alacsony fehérvérsejtszám vagy gyógyszer indukálta leukopenia/neutropenia fordult elő, és a fehérvérsejtszám egyéb oki tényezők nélküli, klinikailag jelentős csökkenése első jelénél meg kell fontolni a paliperidon abbahagyását. Klinikailag jelentős neutropeniás betegeknél a lázat vagy a fertőzésre utaló egyéb tüneteket vagy jeleket körültekintően kell monitorozni, és a beteget azonnal kezelni kell, ha ilyen tünetek vagy jelek előfordulnak. Súlyos neutropeniás (abszolút neutrofilszám < 1×10<sup>9</sup>/l) betegeknél a paliperidont abba kell hagyni, és a fehérvérsejtszámot annak rendeződéséig ellenőrizni kell.

### Túlérzékenységi reakciók

Olyan betegeknél, akik korábban tolerálták a szájon át adott riszperidont vagy a szájon át adott paliperidont, ritkán anaphylaxiás reakciókat jelentettek a forgalombahozatalt követően (lásd 4.1 és 4.8 pont).

Ha túlérzékenységi reakciók jelentkeznek, a paliperidon alkalmazását abba kell hagyni, a klinikai gyakorlatnak megfelelő, általános szupportív kezelést kell kezdeni, és a beteget a jelek és tünetek megszűnéséig monitorozni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

### Hyperglykaemia és diabetes mellitus

Paliperidon-kezelés során hyperglykaemiáról, diabetes mellitusról és a már meglévő diabetes súlyosbodásáról számoltak be, beleértve a diabeteses kómát és ketoacidózist is. Megfelelő klinikai monitorozás ajánlott a hatályos antipszichotikumok alkalmazására vonatkozó ajánlásoknak megfelelően. Paliperidonnal kezelt betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemia tüneteit (mint polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), valamint a diabeteses betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem romlott-e a glükóz-kontroll.

### Súlygyarapodás

Paliperidon alkalmazásakor jelentős testtömeg-gyarapodást figyeltek meg. A testtömeget rendszeresen ellenőrizni kell.

### Alkalmazása prolaktin-függő daganatokban szenvedő betegeknél

Szövettenyészetten végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a prolaktin stimulálhatja a sejtosztódást a humán emlő daganatokban. Bár a klinikai és epidemiológiai vizsgálatok eddig nem mutattak az antipszichotikumok alkalmazásával való egyértelmű összefüggést, a releváns kórtörténettel rendelkező betegeknél óvatosság ajánlott. A paliperidont óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a már meglévő daganata prolaktin-függő lehet.

### Orthostaticus hypotensio

A paliperidon alfa-blokkoló aktivitása miatt néhány betegnél ortosztatikus hypotensiót válthat ki. Az orális paliperidon retard tablettával (3, 6, 9 és 12 mg) végzett három, placebokontrollos, 6 hetes, fix dózisú vizsgálat összesített adatai alapján az orális paliperidonnal kezelt betegek 2,5%-ánál jelentettek ortosztatikus hypotensiót, szemben a placebóval kezelték 0,8%-ával. A paliperidont óvatosan kell alkalmazni ismert cardiovascularis betegségben (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus vagy ischaemia, ingerületvezetési zavarok), cerebrovascularis betegségben vagy olyan állapotokban, amelyek a beteget hypotensióra teszik hajlamossá (pl. dehidráció és hypovolaemia).

### Görcsrohamok

A paliperidont óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében görcsrohamok fordultak elő, vagy egyéb olyan állapotokban, amelyek potenciálisan csökkentik a görcsküszöböt.

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidon plazmakoncentrációja emelkedett, ezért az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás ajánlott. A paliperidon közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

## Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok. Óvatosság ajánlott, ha ilyen betegeknél paliperidont alkalmaznak.

## Demenciában szenvedő idősek

A paliperidont nem vizsgálták demenciában szenvedő, időseken. A paliperidon óvatosan alkalmazható stroke szempontjából veszélyeztetett idős, demens betegeknél.

Az alábbi, riszperidonról összegyűjtött tapasztalatok érvényesnek tekinthetők a paliperidonra is.

### *Összmortalitás*

Más atípusos antipszichotikummal, köztük riszperidonnal, aripirazollal, olanzapinnal és kvetiapinnal kezelt, demenciában szenvedő idősek 17, kontrollos klinikai vizsgálatának metaanalízise során a mortalitás placebóhoz viszonyított, megnövekedett kockázatát tapasztalták. A riszperidonnal kezelték körében a mortalitás 4% volt, míg a placebóval kezeltéknél 3,1%.

### *Cerebrovascularis mellékhatások*

Atípusos antipszichotikumokkal, köztük riszperidonnal, aripirazollal, olanzapinnal kezelt, demenciában szenvedő betegcsoport randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatában a cerebrovascularis mellékhatások kockázatának kb. 3-szoros növekedését figyelték meg. Ennek a fokozott kockázatnak a mechanizmusa nem ismert.

## Parkinson-kór és Lewy-testes demencia

A paliperidon felírásakor az orvosoknak a Parkinson-kórban vagy a Lewy-testes demenciában (DLB) szenvedő betegeknél mérlegelniük kell a kockázatokat az előnyökkel szemben, mivel mindkét csoportban a neurolepticus malignus szindróma fokozott kockázatával, valamint az antipszichotikumokkal szembeni fokozott érzékenységgel kell számolni. Az extrapiramidális tüneteken túl ennek a megnövekedett érzékenységnek a megnyilvánulási formája lehet a zavartság, a tompultság és a gyakori elesésekkel járó testtartási instabilitás.

## Priapismus

Beszámoltak arról, hogy az alfa-adrenerg-blokkoló hatású antipszichotikumok (beleértve a riszperidont is) priapismust okozhatnak. A forgalomba hozatalt követően orális paliperidonnal, a riszperidon aktív metabolitjával kapcsolatban is jelentettek priapismust. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy kérjenek sürgősségi orvosi ellátást, ha a priapismus 4 órán belül nem múlik el.

## A testhőmérséklet szabályozása

Az antipszichotikumoknak tulajdonítják, hogy megzavarják a szervezet maghőmérséklet-csökkentő képességét. Megfelelő óvatosság ajánlott, ha a paliperidont olyan betegeknél írják fel, akiknél előfordulnak olyan állapotok, amelyek hozzájárulhatnak a test maghőmérsékletének emelkedéséhez, mint pl. kimerítő testedzés, extrém hőexpozíció, antikolinerg aktivitással rendelkező gyógyszerek egyidejű szedése vagy dehidráltóság.

## Vénás thromboembolia

Antipszichotikus gyógyszerek alkalmazásakor vénás thromboembolia (VTE) eseteiről számoltak be. Mivel az antipszichotikummal kezelt betegeknél gyakran megjelennek a VTE szerzett kockázati tényezői, a paliperidon-kezelés előtt és alatt a VTE összes lehetséges kockázati tényezőjét azonosítani kell, és megelőző intézkedéseket kell tenni.



## Antiemetikus hatás

Paliperidonnal végzett preklinikai vizsgálatokban antiemetikus hatást figyeltek meg. Ez a hatás, amennyiben előfordul emberben, elfedheti bizonyos gyógyszerek túladagolásának jeleit és tüneteit, vagy olyan állapotokat, mint a bélelzáródás, a Reye-szindróma és az agydaganat.

## Alkalmazás

Ügyelni kell rá, hogy a paliperidoninjekciót véletlenül se adjuk az erekbe.

## Intraoperatív floppy iris szindróma (IFIS)

Katarakta-műtét során intraoperatív floppy iris szindrómát (IFIS) figyeltek meg  $\alpha_1$ a-adrenerg antagonistá hatású gyógyszerekkel, mint például a paliperidonnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az IFIS növelheti a műtét alatt és azt követően fellépő, a szemmel összefüggő komplikációk kockázatát. A műtétet megelőzően a szemsebésznek tudnia kell a jelenleg vagy korábban szedett  $\alpha_1$ a-adrenerg antagonistá hatású gyógyszerekről. A katarakta műtét előtt megszakított  $\alpha_1$ -blokkoló kezelés lehetséges előnyét nem igazolták, azt az antipszichotikus kezelés megszakításával járó kockázattal szemben mérlegelni kell.

## Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Óvatosság ajánlott, ha a paliperidont olyan gyógyszerekkel együtt rendelik, amelyekről ismert, hogy a QT-távolság megnyúlását okozzák, mint pl. az I. A osztályba tartozó antiarrhythmias szerek (pl. kinidin, dizopiramid), a III. osztályba sorolt antiarrhythmias szerek (pl. amiodaron, szotalol), antihisztaminok, más antipszichotikumok és maláriaellenes készítmények (pl. meflokvín). Ez a lista csak tájékoztató jellegű és nem tekinthető teljesnek.

### A Niapelf potenciális hatása más gyógyszerekre

A paliperidon várhatóan nem okoz klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciókat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a citokróm P450 izoenzimek metabolizálnak.

A paliperidon elsődleges központi idegrendszeri hatásai miatt (lásd 4.8 pont) a paliperidont más, központi idegrendszerre ható készítményekkel pl. anxiolyticumokkal, a legtöbb antipszichotikummal, hypnoticumokkal, ópiátokkal, stb. vagy alkohollal együtt óvatosan kell alkalmazni.

A paliperidon antagonizálhatja a levodopa és más dopaminagonisták hatását. Ha ezt a kombinációt szükségesnek ítélik, különösen a Parkinson-kór végstádiumában, minden egyes gyógyszer legalacsonyabb hatásos dózisát kell elrendelni.

Potenciális ortosztatisz hypotensiót okozó (lásd 4.4 pont) hatása miatt additív hatás figyelhető meg, ha a paliperidont más, ilyen hatású készítményekkel, pl. egyéb antipszichotikumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák.

Óvatosság ajánlott, ha a paliperidont más, olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy csökkentik a görcsküszöböt (pl. fenotiazinok vagy butirofenonok, triciklusos antidepresszánsok vagy szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI), tramadol, meflokvín stb.).

A retard, oralis paliperidon tablettá egyensúlyi állapotban (12 mg naponta egyszer) történő egyidejű alkalmazása a nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tablettával (500 mg–2000 mg naponta egyszer) nem gyakorolt hatást a valproát dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikájára.

A paliperidon és a lítium interakcióját nem vizsgálták, mindazonáltal farmakokinetikai interakció előfordulása nem valószínű.

#### Más gyógyszerek potenciális hatása a Niapelf-ra

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 minimálisan részt vehetnek a paliperidon metabolizmusában, de sem *in vitro*, sem *in vivo* nincsenek arra utaló jelek, hogy ezek az izoenzimok jelentős szerepet játszanak a paliperidon metabolizmusában. Az orális paliperidon paroxetinnel, mint hatékony CYP2D6-gátlóval történő egyidejű alkalmazása nem mutatott klinikailag jelentős hatást a paliperidon farmakokinetikájára.

A retard, orális paliperidon tabletta napi egyszeri és 200 mg karbamazepin napi kétszeri egyidejű alkalmazása kb. 37%-kal csökkentette a paliperidon átlagos steady-state  $C_{max}$ - és AUC-értékét. Ezt a csökkenést jelentős mértékben a paliperidon renális clearance-ének 35%-os növekedése okozta, valószínűleg a renális P-glikoprotein karbamazepin általi indukciójának eredményeként. A változatlan formában ürülő hatóanyag mennyiségének kismértékű csökkenése arra utal, hogy a paliperidon CYP metabolizmusát vagy biohasznosulását kis mértékben érintette a karbamazepin egyidejű alkalmazása. Karbamazepin nagyobb dózisainál a paliperidon plazmakoncentrációk nagyobb mértékű csökkenése alakulhat ki. Karbamazepin-kezelés megkezdésekor a paliperidon dózisát újra kell értékelni, és szükség szerint emelni kell. És fordítva: karbamazepin kezelés abbahagyásakor a Niapelf dózisát újra kell értékelni, és szükség szerint csökkenteni kell.

Az egyszeri dózisban alkalmazott retard, orális paliperidon tabletta 12 mg-jának nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tablettával való egyidejű alkalmazása (két 500 mg-os tabletta egyszer naponta) a növekvő orális felszívódás valószínűsíthető eredményeként kb. 50%-kal növelte a paliperidon  $C_{max}$ - és AUC-értékét. Mivel a szisztémás clearance-re gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető, a nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tabletta és a Niapelf intramuscularis injekció között klinikailag jelentős interakció nem várható. Ezt az interakciót Niapelf-nal nem vizsgálták.

#### A Niapelf riszperidonnal vagy orális paliperidonnal történő egyidejű alkalmazása

Mivel a paliperidon a riszperidon fő aktív metabolitja, elővigyázatosság szükséges, amikor a paliperidon tartósan riszperidonnal vagy orális paliperidonnal kerül együttadásra. A paliperidon más antipszichotikummal történő együttadására vonatkozó gyógyszerbiztonsági adatok korlátozottak.

#### A Niapelf pszichostimulánsokkal történő egyidejű alkalmazása

A pszichostimulánsok (pl. metilfenidát) és a paliperidon kombinált alkalmazása extrapiramidális tüneteket okozhat az egyik vagy mindkét kezelés megváltoztatásakor (lásd 4.4 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a paliperidon tekintetében. Állatokon végzett kísérletekben az intramuscularisan adagolt paliperidon-palmitátnak és az orálisan beadott paliperidonnak nem volt teratogén hatása, de a reprodukció toxicitás más típusait megfigyelték (lásd 5.3 pont). Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében paliperidonnak voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, fokozott izomtónus, csökkent izomtónus, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A paliperidont a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van.

## Szoptatás

A paliperidon oly mértékben választódik ki az anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van a szoptatott csecsemőre, ha a szoptató nőnél terápiás dózisokat alkalmaznak. A paliperidon nem alkalmazható a szoptatás alatt.

## Termékenység

A preklinikai vizsgálatokban releváns hatásokat nem figyeltek meg.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A paliperidon a lehetséges idegrendszeri és látást befolyásoló hatások, pl. szedáció, álmoság, syncope, homályos látás miatt kis vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Ezért a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a paliperidon iránti egyéni érzékenységük megállapításáig ne vezessenek járművet vagy ne kezeljenek gépeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: insomniá, fejfájás, felső légúti fertőzés, reakció az injekció beadási helyén, parkinsonizmus, súlynövekedés, akathisia, agitatio, szedáció/somnolentia, hányinger, constipatio, szédülés, csont- és izomrendszeri fájdalom, tachycardia, tremor, hasi fájdalom, hányás, diarrhoea, fáradtság és dystonia. Ezek közül az akathisia és szedáció/somnolentia tűnt dózisfüggőnek.

#### Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban található a paliperidonnal összefüggésben jelentett összes mellékhatás, a paliperidon-palmitát klinikai vizsgálataiból számított gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: *nagyon gyakori* ( $\geq 1/10$ ); *gyakori* ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); *nem gyakori* ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); *ritka* ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); *nagyon ritka* ( $< 1/10\,000$ ) és *nem ismert* (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Mellékhatások				
	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert <sup>a</sup>
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>		felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, influenza	pneumonia, bronchitis, légúti fertőzés, sinusitis, cystitis, fül-fertőzés, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis, subcutan abscessus	szemfertőzés, acarodermatitis	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			csökkent fehérvérsejtszám, anaemia	neutropenia, thrombocytopenia, emelkedett eosinophilszám	agranulocytosis
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			túlérzékenység		anaphylaxiás reakció
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>		hyperprolactinaemia <sup>b</sup>		elégtelen antidiuretikhormon-kiválasztás, cukor jelenléte a vizeletben	
<b>Anyagcsere- és</b>		hyperglycaemia,	diabetes mellitus <sup>d</sup> ,	diabeteses	vízmérgezés

<b>táplálkozási betegségek és tünetek</b>		súlynövekedés, súlycsökkenés, étvágycsökkenés	hyperinsulinaemia, étváagnövekedés, anorexia, emelkedett plazma trigliceridszint, emelkedett plazma koleszterinszint	ketoacidosis, hypoglykaemia, polydipsia	
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	insomnia <sup>e</sup>	agitatio, depressio, szorongás	alvászavarok, mania, csökkent libido, idegesség, rémálom	catatonia, zavartság, somnambulismus, tompltság, anorgasmia	alvással összefüggő evési zavar
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		parkinsonismus <sup>c</sup> , akathisia <sup>c</sup> , szedáció/somnolentia, dystonia <sup>c</sup> , szédülés, dyskinesia <sup>c</sup> , tremor, fejfájás	tardív dyskinesia, syncope, pszichomotoros hiperaktivitás, poszturális szédülés, figyelemzavar, dysarthria, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia	neurolepticus malignus szindróma, cerebrális ischaemia, nem reagál az ingerekre, eszméletvesztés, csökkent tudatszint, convulsio <sup>c</sup> , egyensúlyzavar, koordinációs zavar, fej-ataxia	diabetese coma
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			homályos látás, conjunctivitis, száraz szem	glaucoma, szemmozgási rendellenesség, szemgolyó-forgás, photophobia, fokozott könnyezés, kötőhártya hyperaemia	floppy iris szindróma (intraoperatív)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>			vertigo, tinnitus, fülfájdalom		
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		tachycardia	atrioventricularis blokk, vezetési zavar, QT-szakasz-megnyúlással járó EKG, poszturális orthostaticus tachycardia szindróma, bradycardia, rendellenes EKG, palpitatio	pitvarfibrilláció, sinus arrhythmia	
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		hypertensio	hypotensio, ortosztatikus hypotensio	tüdőembólia, vénás thrombosis, kipirulás	ischaemia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		köhögés, orrdugulás	dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom, epistaxis	alvási apnoe szindróma, pulmonalis pangás, légúti pangás, szörtyözörek, sípoló légzés	hyperventilatio, aspiratiós pneumonia, dysphonia
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		hasi fájdalom, hányás, hányinger, constipatio, diarrhoea, dyspepsia, fogfájás	hasi diszkomfort, gastroenteritis, dysphagia, szájszárazság, flatulencia	pancreatitis, vékonybél-elzáródás, nyelveduzzanat, széklet inkontinencia, faecaloma, cheilitis	ileus
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>		emelkedett transzamináz-szint	emelkedett gamma-glutamiltanszferáz-szint, emelkedett májenzimértékek		icterus

<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			urticaria, pruritus, bőrkiütés, alopecia, ekcéma, száraz bőr, erythema, acne	gyógyszer okozta bőrkiütés, hyperkeratosis, seborrhoeás dermatitis, korpásodás	Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis, angiooedema, bőrelszíneződés
<b>A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		csont- és izomrendszeri fájdalom, hátfájdalom, arthralgia	emelkedett plazma-kreatinfoszfokinázszint, izomgörcsök, ízületi merevség, izomgyengeség	rhabdomyolysis, ízületi duzzanat	rendellenes testtartás
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			vizelet-inkontinencia, pollakisuria, dysuria	vizeletretenció	
<b>A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek</b>					újszülöttkori gyógyszerelváonási tünetegyüttes (lásd 4.6 pont)
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>		amenorrhoea	erectilis dysfunctio, ejakuláció zavara, menstruáció zavara <sup>c</sup> , gynaecomastia, galactorrhoea, szexuális dysfunctio, emlőfájdalom	priapismus, emlődiszkomfort, emlők vérbősége, emlő megnagyobbodása, hüvelyváladékozás	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		pyrexia, asthenia, fáradtság, reakció az injekció beadási helyén	arcödéma, oedema <sup>e</sup> , emelkedett testhőmérséklet, rendellenes járás, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, rossz közérzet, induratio	hypothermia, hidegrázás, szomjúság, gyógyszermegvonási szindróma, tályog az injekció beadási helyén, cellulitis az injekció beadási helyén, cysta az injekció beadási helyén, haematoma az injekció beadási helyén	csökkent testhőmérséklet, nekrosis az injekció beadási helyén, fekély az injekció beadási helyén
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>			elesés		

<sup>a</sup> A mellékhatásoknak a gyakorisága „nem ismert” minősítésű, mert nem a paliperidon-palmitáttal végzett klinikai vizsgálatokban kerültek megfigyelésre. Vagy a forgalomba hozatalt követően szerzett spontán jelentésekből származnak és a gyakoriság nem állapítható meg, vagy a riszperidon (bármelyik formája), illetve az orális paliperidon klinikai vizsgálati adataiból és/vagy a forgalombahozatalt követő jelentésekből származnak.

<sup>b</sup> Lásd alább: „hyperprolactinaemia”.

<sup>c</sup> Lásd alább: „extrapiramidális tünetek”.

<sup>d</sup> Placebokontrollos vizsgálatokban a paliperidonnal kezelt betegek 0,32%-ánál számoltak be diabetes mellitusról szemben a placebo csoport 0,39%-os arányával. Az összes klinikai vizsgálatból származó össz-incidencia 0,65% volt az összes paliperidonnal kezelt betegnél.

<sup>e</sup> **Az álmatlanság** tartalmazza: elalvási és átalvási probléma; **A convulsio tartalmazza:** grand mal convulsio; **az oedema tartalmazza:** generalizált oedema, perifériás oedema, ujjbenyomatot megtartó oedema. **A menstruáció zavara** tartalmazza: menstruáció késése, rendszertelen menstruáció, oligomenorrhoea.

## A riszperidon-gyógyszerformákkal megfigyelt nemkívánatos hatások

A paliperidon a riszperidon aktív metabolitja, ezért ezeknek a hatóanyagoknak (beleértve az orális és az injekciós formát) mellékhatásprofilja vonatkozik egymásra.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Anaphylaxiás reakció*

Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján ritkán anaphylaxiás reakciót jelentettek a paliperidon injekció beadását követően olyan betegeknél, akik korábban jól tolerálták a szájon át szedett riszperidont vagy szájon át szedett paliperidont (lásd 4.4 pont).

#### *Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

A jelentések szerint a fájdalom volt a leggyakoribb, az injekció beadási helyén fellépő mellékhatás. A jelentések szerint ezen reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. A vizsgálati alanyok vizuális analóg skála alapján történő értékelései szerint az injekció beadási helyén fellépő fájdalom gyakorisága és intenzitása a paliperidonnal végzett II. fázisú és III. fázisú vizsgálatok során időben csökkenő tendenciát mutatott. A betegek a deltaizomban alkalmazott injekciókat némileg fájdalmasabbnak ítélték, mint a megfelelő gluteális izomba alkalmazott injekciókat. Az egyéb, az injekció beadási helyén fellépő reakciók, beleértve az indurációt (gyakori), a pruritust (nem gyakori) és a csomókat (ritka), többnyire enyhébb intenzitásúnak bizonyultak.

#### *Extrapiramidális tünetek (EPS)*

EPS a következő meghatározások összesített elemzését foglalja magában: parkinsonismus (tartalmazza: fokozott nyáleválasztás, musculoskeletális merevség, parkinsonismus, nyáladás, fogaskerek tünet, bradykinesia, hypokinesia, lárvaarc, izomfeszülés, akinesia, tarkóköttöttség, izommerevség, parkinsonos járás, kóros glabella-reflex, parkinsonos nyugalmi remegés), akathisia (tartalmazza: akathisia, nyugtalanság, hyperkinesia és nyugtalan láb szindróma), dyskinesia (dyskinesia, izomrángás, choreoathetosis, athetosis és myoclonus), dystonia (tartalmazza: dystonia, fokozott izomtónus, torticollis, akaratlan izomösszehúzódnások, izom kontraktúra, blepharospasmus, oculogyria, a nyelv paralízise, az arc görcse, laryngospasmus, myotonia, opisthotonus, oropharyngealis spasmus, pleurothotonus, nyelvögörcs és szájjár) és tremor. Megjegyzendő, hogy a tünetek szélesebb skálája került felsorolásra, amelyek nem feltétlenül extrapiramidális eredetűek.

#### *Súlygyarapodás*

A 13 hetes, 150 mg kezdő dózisú vizsgálat során szokatlan súlynövekedést elért betegek aránya  $\geq 7\%$  volt, ami dózisfüggő tendenciára utal, a placebo csoportnál 5%-os előfordulási aránnyal, míg a paliperidon-kezelés során a 25 mg-os, 100 mg-os és 150 mg-os dózisoknál sorrendben 6%, 8% és 13% volt ez az arány.

A hosszú távú, recurrencia-prevenációs vizsgálat 33 hetes nyílt átmeneti/fenntartó szakaszban a paliperidonnal kezelt betegek 12%-a felelt meg ezen kritériumnak ( $\geq 7\%$ -os testtömeggyarapodás a kettős vak fázistól a végpontig); az átlagos (SD) súlyváltozás a nyílt szakasz kiindulási szintjéhez képest +0,7 (4,79) kg volt.

#### *Hyperprolactinaemia*

Klinikai vizsgálatokban a paliperidonnal kezelt mindkét nem alanyainál a szérumprolaktin-szint mediánértékének emelkedését figyelték meg. Prolaktinszint-növekedést jelző mellékhatásokat (pl. amenorrhoea, galactorrhoea, menstruáció zavarai és gynaecomastia) az alanyok összesen <1%-ánál jelentettek.

### A gyógyszer osztályára jellemző hatások

QT-szakasz-megnyúlás, kamrai arrythmiák (kamrafiibrilláció, ventricularis tachycardia), hirtelen bekövetkező, megmagyarázhatatlan halál, szívmegeállás és torsade de pointes előfordulhatnak az antipszichotikumok alkalmazásakor.

Vénás thromboembóliát, köztük tüdőembóliát és mélyvénás trombózist is jelentettek az antipszichotikumok alkalmazásakor (gyakorisága ismeretlen).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

#### Tünetek

A várható jelek és tünetek, mint pl. álmoság és szédáció, tachycardia és hypotensio, QT-szakasz-megnyúlás és extrapiramidális tünetek általában a paliperidon ismert farmakológiai hatásainak fokozódásából származnak. Orális paliperidonnal túlادagolt betegeknél torsade de pointes és ventricularis fibrilláció fellépéséről számoltak be. Akut túlادagolás esetén többszörös gyógyszer bevétele(é)re is gondolni kell.

#### Kezelés

A túlادagolás kezelésének megtervezésekor és a gyógyulás során figyelembe kell venni a gyógyszer nyújtott felszabadulású karakterisztikáját és a paliperidon hosszú eliminációs felezési idejét. A paliperidonnak nincs specifikus antidotuma. Általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A légutak átjárhatóságát biztosítani kell, és azt fenn kell tartani megfelelő oxigénellátás és lélegeztetés mellett.

Az esetlegesen előforduló arrhythmiaiák miatt azonnal el kell kezdeni a cardiovascularis monitorozást, beleértve a folyamatos EKG-monitorozást is. A hypotensiót és a keringés összeomlását megfelelő beavatkozásokkal, például intravénás folyadékpótlással és/vagy szimpatomimetikumok adásával kell kezelni. Súlyos extrapiramidális tünetek esetén antikolinerg szereket kell adni. A beteget felépüléséig szoros megfigyelés és monitorozás alatt kell tartani.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

*Farmakoterápiás csoport:* Psycholepticumok, egyéb antipsychoticumok, ATC-kód: N05AX13

A paliperidon a (+)- és a (–)-paliperidon racém keverékét tartalmazza.

#### Hatásmechanizmus

A paliperidon a monoamin hatások szelektív gátlószere, amelynek farmakológiai tulajdonságai különböznek a klasszikus antipszichotikumokétól. A paliperidon erősen kötődik a szerotoninerg 5HT<sub>2</sub>- és a dopaminerg D<sub>2</sub>-receptorokhoz. A paliperidon blokkolja az alfa-1 adrenerg receptorokat is, és kisebb mértékben a H<sub>1</sub>-hisztaminerg és alfa-2 adrenerg receptorokat. A (+)- és a (–)-paliperidon enantiomerek farmakológiai aktivitása minőségileg és mennyiségileg hasonló.

A paliperidon nem kötődik kolinerg receptorokhoz. Ugyan a paliperidon erős D<sub>2</sub>-antagonista, amelyről feltételezik, hogy megszünteti a szkizofrénia pozitív tüneteit, kisebb mértékben okoz catalepsiát, és kevésbé csökkenti a motoros funkciót, mint a hagyományos antipszichotikumok. A domináns központi szerotonin antagonistá hatás csökkentheti annak esélyét, hogy a paliperidon extrapiramidális mellékhatásokat okoz.

## Klinikai hatásosság

### *A szkizofrénia akut kezelése*

A paliperidonhatásosságát a szkizofrénia akut kezelésében négy rövid ideig tartó (egy 9-hetes és három 13 hetes) kettős vak, randomizált, placebokontrollos, fix dózisu vizsgálattal igazolták, amelyeket olyan, akután visszaeső felnőtt, fekvőbeteg intézetekben kezeltéken végeztek el, akik megfeleltek a szkizofrénia DSM-IV kritériumainak. A fix dózisu paliperidont a 9-hetes vizsgálat során az 1., 8. és 36. napon, ezen felül a 13 hetes vizsgálatban a 64. napon alkalmazták. A szkizofrénia paliperidonnal végzett akut kezelése során nem volt szükség további, orális antipszichotikum pótlásra. Az elsődleges hatásossági végpont a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) teljes pontszámának csökkenése volt, amint az alábbi táblázat mutatja. A PANSS egy validált, sok adatot tartalmazó felmérés, amely öt faktort alkalmaz a pozitív és negatív tünetek, a dezorientált gondolatok, a kontrollálatlan ellenséges érzelm/izgalmi állapot és a szorongás/depresszió értékelésére. A funkciók értékelése a Személyes és Szociális Funkcionális Skála (Personal and Social Performance, PSP) segítségével történt. A PSP egy validált, klinikai orvosok által értékelt skála, amely személyes és szociális funkciókat mér négy területen: társadalmilag hasznos tevékenységek (munka és tanulás), személyes és szociális kapcsolatok, önellátás, illetve zavaró és agresszív viselkedésmókok.

Egy 13 hetes vizsgálat során (n=636) a paliperidon három fix dózisát (ahol a 150 mg-os kezdő dózisu, deltaizomban alkalmazott injekciót három, 25 mg/4 hét, vagy 100 mg/4 hét vagy 150 mg/4 hét dózisu gluteális vagy deltaizomban alkalmazott injekció követett) hasonlították össze placebóval, mindhárom vizsgálatban a paliperidon jobb volt a placebónál a PANSS-összpontszám emelkedését tekintve. Ebben a vizsgálatban a 100 mg/4 hét és a 150 mg/4 hét dózissal kezelt csoportok (kivéve a 25 mg/4 hét dózissal kezelték) a PSP-pontszám tekintetében statisztikailag jobbnak bizonyultak a placebónál. Ezek az eredmények alátámasztják a hatásosságot, valamint a PANSS javulását a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a placebóhoz képest szignifikáns különbséget figyeltek meg már a 4. napon a 25 mg-os, valamint a 8. napon a 150 mg-os paliperidon csoportoknál.

Más vizsgálatok eredményei statisztikailag szignifikáns, a paliperidonnak kedvező eredményeket szolgáltattak, kivéve egy vizsgálatban, az 50 mg-os dózis esetében (lásd alábbi táblázat).

Szkizofrénia Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) összpontszám – Változások a kiindulás és a végpont között – LOCF (az utolsó megfigyelési adat továbbvitelével) az R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 és R092670-PSY-3007 vizsgálatokban: Elsődleges hatásossági analízis					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Kiindulási átlagérték (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Átlagos változás (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-érték (vs. placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Kiindulási átlagérték (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Átlagos változás (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-érték (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Kiindulási átlagérték (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Átlagos változás (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-érték (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Kiindulási átlagérték (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Átlagos változás (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-érték (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

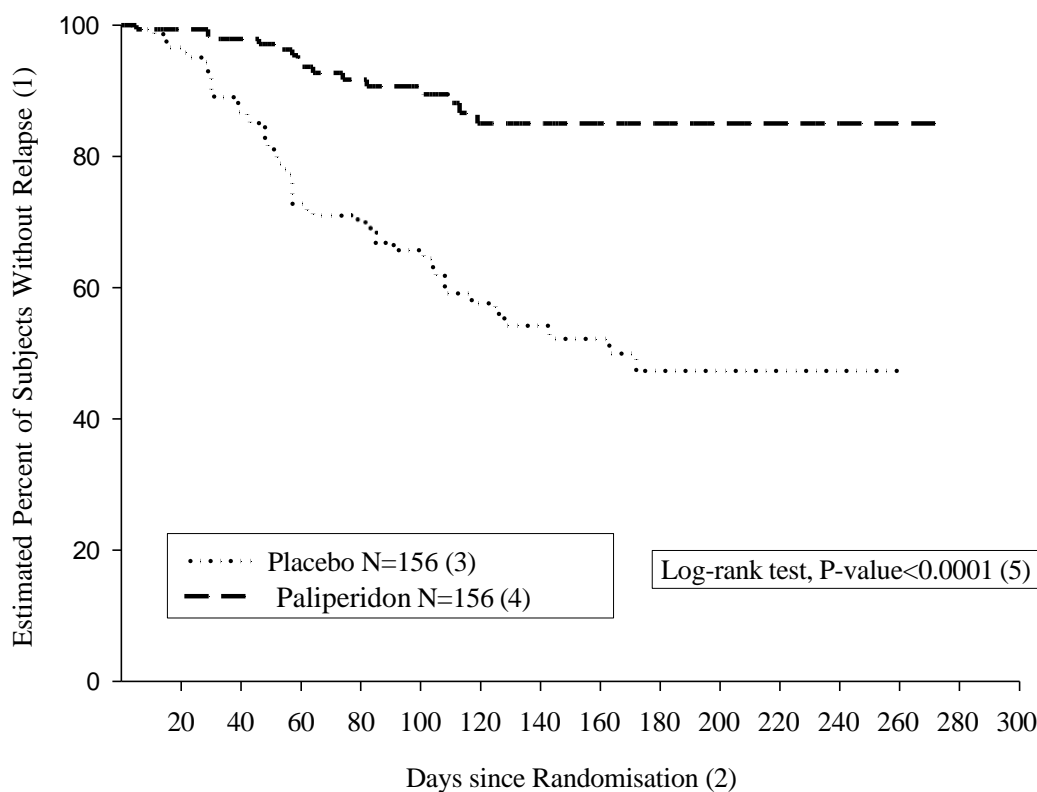
\* A R092670-PSY-3007 vizsgálatban az első napon a paliperidon-kezelés minden résztvevője 150 mg kezdő dózist kapott, majd ezt követően a megjelölt dózist.

Megjegyzés: A pontszámok negatív változása javulásra utal.



### A tünetkontroll fenntartása és a szkizofréniarelapszus késleltetése

A paliperidon hatásosságát szkizofréniában a tünetkontroll fenntartására és a relapszus késleltetésére egy hosszan tartó, kettős vak, placebokontrollos, flexibilis dóziszú vizsgálatban állapították meg, amelyben 849, nem időskorú, a szkizofréniára DSM-IV kritériumainak megfelelő felnőtt vett részt. Ez a vizsgálat egy 33 hetes nyílt, akut kezelést és stabilizációs fázist, egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, a relapszus megfigyelésére szolgáló fázist és egy 52 hetes, nyílt, kiterjesztett időszakot foglalt magába. Ebben a vizsgálatban a paliperidon havonta alkalmazott dózisa 25, 50, 75 és 100 mg voltak, a 75 mg-os dózist csak az 52 hetes nyílt kiterjesztett időszak során engedélyezték. A betegek a 9-hetes átmeneti időszak során kezdetben változó paliperidon-dózisokat (25–100 mg) kaptak, ezt követte egy 24 hetes fenntartó időszak, amikor a betegeknek  $\leq 75$  PANSS-értéket kellett elérniük. Dózisváltást csak a fenntartó időszak első 12 hetében engedélyeztek. A stabilizált 410 beteget randomizáltak vagy paliperidont (átlagos időtartam 171 nap [1–407 napos tartomány]) vagy placebo (átlagos időtartam 105 nap [8–441 napos tartomány]), amíg a változtatható hosszúságú, kettős vak fázisban a szkizofréniás tünetek hanyatlását nem tapasztalták. A vizsgálatot hatásossági okokból korán megszakították, mivel a paliperidonnal kezelt betegeknek jelentősen hosszabb volt a relapszus eléréséhez szükséges idő ( $p < 0,0001$ , 1. ábra), mint a placebóval kezeltéknél (kockázati arány = 4,32; 95%-os CI: 2,4–7,7).



**1. ábra:** A relapszus eléréséig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje – időközi analízis (Intent-to-Treat átmeneti analízis elrendezés)

#### (1) Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a paliperidon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás és eloszlás

A paliperidon-palmitát a paliperidon palmitát-észter prodrugja. A paliperidon-palmitát rendkívül gyenge vízoldékonysága miatt az intramuscularis injekció beadását követően csak lassan oldódik fel, mielőtt paliperidonná hidrolizálna, és felszívódna a szisztémás keringésbe. Egyszeri intramuscularis dózis beadását követően, a paliperidon plazmakoncentrációja fokozatosan emelkedik, majd 13 napos  $T_{max}$  medián értéknél éri el a maximális plazmakoncentrációt. A hatóanyag felszabadulása már az 1. napon megkezdődik, és legalább 4 hónapig tart.

A deltaizomba beadott injekció egyetlen dózisát (25–150 mg) követően átlagosan 28%-kal magasabb  $C_{max}$  értéket figyeltek meg a gluteális izomba beadott injekcióhoz képest. Az első napon beadott kezdeti 150 mg dózisu, valamint a 8. napon beadott 100 mg dózisu intramuszkuláris injekciók segítségével a terápiás koncentráció gyorsan elérhető. A paliperidon felszabadulási profilja és adagolási sémája hosszantartó terápiás koncentrációkat eredményez. A paliperidon adagolását követően a teljes paliperidon-expozíció a 25–150 mg-os tartományban dóziszfüggő volt, ám kevésbé, mint az 50 mg-ot meghaladó dózisok  $C_{max}$ -értékei esetén. A paliperidon 100 mg-os dózisa esetén az átlagos egyensúlyi állapot csúcs-minimális koncentráció aránya a gluteális adagolást követően 1,8, míg a deltaizomba történő adagolás után 2,2 volt. A paliperidon 25–150 mg-os dózistartományt meghaladó alkalmazását követően a paliperidon látszólagos felezési idejének medián értéke a 25 és 49 nap közötti.

A paliperidonalkalmazását követően a paliperidon-palmitát abszolút biohasznosulása 100%.

A paliperidon-palmitát alkalmazását követően a (+)- és a (–)-enantiomerek egymásba alakulnak át, megközelítőleg  $AUC(+):AUC(-) = 1,6-1,8$  arányt elérve.

A racém paliperidon plazmafehérje-kötődése 74%-os.

### Biotranszformáció és elimináció

Egy héttel az azonnali hatóanyag-leadású orális  $^{14}C$ -paliperidon 1 mg-os dózisának alkalmazását követően, a dózis 59%-a változatlan formában választódott ki a vizeletbe, ami arra utal, hogy a paliperidon hepaticus metabolizmusának mértéke nem jelentős. A bevitt radioaktivitás megközelítőleg 80%-a volt kimutatható a vizeletben és 11%-a a székletben. Négy metabolikus utat azonosítottak *in vivo*, egyikén sem bomlik le a dózisnak több mint 6,5%-a: dealkilálás, hidroxilálás, dehidrogenálódás és benzizoxazol-hasadás. Habár az *in vitro* vizsgálatok alapján felmerült, hogy a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimeknek szerepe lehet a paliperidon lebontásában, *in vivo* vizsgálatok szerint nincs jelentős szerepük a paliperidon metabolizmusában. Populációs farmakokinetikai elemzések szerint az orális paliperidon alkalmazása után nincs kimutatható különbség a paliperidon látszólagos clearance-ében az extenzív és a lassú CYP2D6 metabolizálók között. *Humán máj mikroszóma frakción végzett in vitro* vizsgálatok szerint a paliperidon érdemben nem gátolja a citokróm P450 izoenzimeken (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 és a CYP3A5) metabolizálódó gyógyszerek lebomlását.

*In vitro* vizsgálatok rámutattak, hogy a paliperidon a P-glikoprotein szubsztrátja, és nagy koncentrációknál a P-glikoprotein gyenge inhibitora. *In vivo* adatok nem állnak rendelkezésre, és a klinikai jelentőség is ismeretlen.

### A retard paliperidon-palmitát-injekció és az orális nyújtott felszabadulású paliperidon összehasonlítása

A Niapelf-nal havonta ciklikusan történik a paliperidon-adagolás, míg a nyújtott felszabadulású orális paliperidon naponta kerül alkalmazásra. A paliperidon kezdő adagolási sémája (150 mg/100 mg a deltaizomba az 1./8. napon) az egyensúlyi állapotú paliperidon-koncentrációk gyors elérésére szolgál az orális kiegészítés nélkül alkalmazott terápia megkezdésekor.

Általában a paliperidon injekció alkalmazása utáni teljes kezdeti plazmaszintek a 6–12 mg dózisu nyújtott felszabadulásu oralis paliperidon alkalmazása utan megfigyelt expoziciós tartományon belül voltak. A paliperidon injekció kezdeti adagolási sémája lehetővé tette, hogy a betegek a 6–12 mg dózisu nyújtott felszabadulásu oralis paliperidon expoziciós ablakában maradjanak még a következő dózis alkalmazását megelőző napokon is (8. és 36. nap). A két gyógyszer átlagos farmakokinetikai profiljában mutatkozó különbség miatt farmakokinetikai tulajdonságaik összehasonlításánál óvatosan kell eljárni.

### Májkárosodás

A paliperidon nem metabolizálódik jelentősen a májban. Habár a paliperidont nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeken, enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén dózismódosítás nem indokolt. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a szabad paliperidon-plazmakoncentrációk hasonlóak voltak az egészséges személyekéhez. A paliperidont súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

### Vesekárosodás

Az egyszeri orális dózisú paliperidon 3 mg-os retard tablettájának kinetikáját különböző vesefunkcióval rendelkező betegeken vizsgálták. A paliperidon eliminációja csökken a becsült kreatinin-clearance csökkenésével. A paliperidon teljes clearance-e átlagosan 32%-kal csökkent az enyhe (kreatinin-clearance = 50–<80 ml/perc), 64%-kal a közepesen súlyos (kreatinin-clearance = 30–<50 ml/perc), 71%-kal a súlyos (kreatinin-clearance = 10–< 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ez az egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve 1,5, 2,6, illetve 4,8-szeres átlagos növekedésnek ( $AUC_{inf}$ ) felel meg. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél elvégzett korlátozott számú Niapelf vizsgálat és farmakokinetikai szimulációk alapján csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

### Idősek

A populációs farmakokinetikai analízis nem bizonyított életkorral összefüggő farmakokinetikai különbségeket.

### Testtömeg-index (body mass index [BMI])/testtömeg

A paliperidon-palmitáttal végzett farmakokinetikai vizsgálatok a túlsúlyos vagy elhízott betegeknél valamivel kisebb (10–20%) plazmakoncentrációt mutattak, mint a normál testtömegű betegek esetén (lásd 4.2 pont).

### Rassz

Az orális paliperidonnal végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem talált rasszfüggő különbségeket a paliperidon injekció alkalmazását követően a paliperidon farmakokinetikájában.

### Nem

Férfiak és nők között nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket.

### Dohányzási szokások

Humán májenzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a paliperidon nem szubsztrátja a CYP1A2-nek, ezért a dohányzásnak várhatóan nincs hatása a paliperidon farmakokinetikájára. A paliperidon injekciónál nem vizsgálták a dohányzás hatását a paliperidon farmakokinetikájára. Egy orális, nyújtott felszabadulású paliperidon tablettával végzett populációs farmakokinetikai analízis során nyert adatok a dohányzóknál valamivel alacsonyabb paliperidon-expozíciót mutattak, mint a nem dohányzók esetében. Nem valószínű, hogy az eltérésnek klinikai jelentősége van.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Intramuscularisan bevitt paliperidon-palmitáttal (oralis paliperidonnal patkányon és kutyán végzett, ismételt dózistoxicitási vizsgálatok főként farmakológiai hatásokat mutattak, mint pl. a szedáció és az emlőmirigyekben és a genitáliákban mutatkozó prolaktinfüggő hatások. A paliperidon-palmitáttal kezelt állatoknál az intramuscularis injekció beadási helyén gyulladásoos reakciót figyeltek meg. Időnként tályogképződést tapasztaltak.

Oralis riszperidonnal – amely patkányban és emberben nagymértékben paliperidonná alakul – patkányon végzett reprodukciós vizsgálatok során az utódok születési súlyában és túlélésében nem kívánt hatásokat észleltek. Vemhes patkányokon a legmagasabb dózisban (160 mg/ttkg/nap) alkalmazott, intramuscularisan beadott paliperidon-palmitát hatására sem figyeltek meg embriotoxicitást vagy malformációt, amely dózis az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szintje 4,1-szeresének felel meg. Más dopaminantagonisták, ha vemhes állatoknál alkalmazták, negatív hatással voltak az utódok tanulási képességére és motoros fejlődésére.

A paliperidon-palmitát és a paliperidon nem voltak genotoxikusak. A riszperidon patkányokon és egereken végzett oralis karcinogenitási vizsgálatai során (egéren) a hipofízis adenoma, (patkányon) a pancreas szigetsejt adenoma és (mindkét fajnál) az emlőmirigy adenoma gyakoribbá válását figyelték meg. Az intramuszkulárisan beadott paliperidon-palmitát karcinogén potenciálját patkányon állapították meg. Nőstény patkányokban statisztikailag szignifikáns módon gyakoribbá vált az emlőmirigy-adenoma tekintetében a 10, 30 és 60 mg/ttkg/hónap dózisok alkalmazásakor. Hím patkányoknál statisztikailag szignifikáns növekedést állapítottak meg az emlőmirigy-adenoma és -karcinóma tekintetében 30 és 60 mg/kg/hónap dózisok alkalmazásakor, amely értékek az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szint 1,2-, illetve 2,2-szeresének felelnek meg. Ezek a daganatok a tartós D<sub>2</sub>-receptor antagonizmussal és a hyperprolactinaemiával hozhatók összefüggésbe. A rágcslók ezen daganatos elváltozásainak relevanciája az emberi kockázat szempontjából nem ismert.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

poliszorbát 20  
makrogol  
citromsav-monohidrát (E-330)  
dinátrium-foszfát  
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát nátrium-hidroxid (E-524) (pH-beállításához)  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer más gyógyszerekkel nem keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött fecskendő (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

Kiszerelések:

A csomagolás 1 előretöltött fecskendőt és 2 tűt tartalmaz.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladék anyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona – Spain

## **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/001 (25 mg)

EU/1/24/1795/002 (50 mg)

EU/1/24/1795/003 (75 mg)

EU/1/24/1795/004 (100 mg)

EU/1/24/1795/005 (150 mg)

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ  
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma:

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
<http://www.ema.europa.eu> található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 150 mg és Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Niapelf 150 mg retard szuszpenziós injekció

150 mg paliperidonnak megfelelő paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

### Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció

100 mg paliperidonnak megfelelő paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Retard szuszpenziós injekció.

A szuszpenzió fehér vagy törtfehér. A szuszpenzió pH-semleges (kb. pH 7,0).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Niapelf paliperidonnal vagy riszperidonnal stabilizált felnőtt szkizofrén betegek fenntartó kezelésére javallott.

Az orális paliperidon vagy a riszperidon kezelésre korábban reagáló, kiválasztott felnőtt betegeknél a Niapelf akkor is alkalmazható, ha megelőzően nem történt stabilizálás orális antipszichotikummal, és a pszichotikus tünetek enyhék vagy közepesen súlyosak, valamint hosszú hatású injekciós kezelés szükséges.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Ajánlott a paliperidon alkalmazását a kezelés 1. napján 150 mg-os dózissal elkezdni, amelyet egy héttel később (8. nap) 100 mg dózis kövessen. A terápiás koncentráció gyors elérése céljából a gyógyszert mindkét esetben a deltaizomba kell injektálni (lásd 5.2 pont). A harmadik dózist egy hónappal a második kezdő dózist követően kell alkalmazni. A javasolt havi fenntartó dózis 75 mg. Néhány betegnél azonban az egyéni tolerálhatóság és/vagy hatásosság alapján a javasolt 25-150 mg-os tartományon belül előnyösebb lehet alacsonyabb vagy magasabb dózis alkalmazása. A túlsúlyos vagy elhízott betegeknél a felső tartományba eső dózisok alkalmazása lehet indokolt (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok vagy a deltaizomba vagy a gluteális izomba adhatók.

A fenntartó dózis havonta módosítható. Dózismódosításnál a Niapelf nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont), mivel a fenntartó dózisok teljes hatása néhány hónapos viszonylatban nem minden esetben nyilvánvaló.

#### *Átállás szájon át alkalmazott retard paliperidonról vagy szájon át alkalmazott riszperidonról Niapelf-ra*

A Niapelf alkalmazását a fenti 4.2 pont elején leírtaknak megfelelően kell elkezdni. A korábban retard paliperidon tabletták különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású paliperidonnal történő fenntartó kezelés alatt hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú

paliperidon-expozíciót érhetnek el az injekcióval. A Niapelf fenntartó dózisa, melyekkel hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérni a következők:

<b>A retard paliperidon tabletták dózisainak és a Niapelf-nek hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük a fenntartó kezelés alatt</b>	
<b>A korábbi, retard paliperidon tabletták dózisa</b>	<b>Niapelf injekció</b>
3 mg naponta	25-50 mg havonta
6 mg naponta	75 mg havonta
9 mg naponta	100 mg havonta
12 mg naponta	150 mg havonta

A korábbi orális paliperidon vagy riszperidon alkalmazását a Niapelf-kezelés megkezdésének időpontjában lehet megszakítani. Néhány beteg esetében előnyös lehet a fokozatos csökkentés. Néhány betegnél, akik az orális paliperidon magasabb dózisaival (pl. 9–12 mg naponta) állnak át gluteális injekcióra, előfordulhat, hogy a Niapelf-nal alacsonyabb plazmaexpozíció alakul ki az átállást követő első 6 hónapban. Ezért, alternatívaként megfontolandó delta injekció adása az első 6 hónapban.

#### *Átállás retard riszperidon-injekcióról Niapelf-ra*

A retard riszperidon-injekcióról történő átállásnál a Niapelf terápia a következő tervezett injekció időpontjában kezdhető el. Ezután a Niapelf adását havi rendszerességgel kell folytatni. A 4.2 pontban leírt egyhetes kezdő adagolási séma, beleértve az intramuscularis injekciókat (1. nap és 8. nap) alkalmazása nem szükséges. A korábban retard riszperidon-injekciók különböző dózisaival stabilizált betegek a havi adagolású Niapelf fenntartó kezelés során hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót érhetnek el, a következők szerint:

<b>A retard riszperidon-injekció dózisainak és a Niapelf-nek hasonló dinamikus egyensúlyi állapotú paliperidon-expozíciót szükséges elérniük</b>	
<b>A korábbi, retard riszperidon-injekció dózisa</b>	<b>Niapelf injekció</b>
25 mg 2 hetente	50 mg havonta
37,5 mg 2 hetente	75 mg havonta
50 mg 2 hetente	100 mg havonta

Az antipszichotikus kezelések megszakítása a megfelelő alkalmazási előírásokban foglaltak szerint történjen. Ha a Niapelf alkalmazását megszakítják, nyújtott felszabadulású karakterisztikáját figyelembe kell venni. Az extrapiramidális tünetekre (EPS) adott gyógyszerelés folytatásának szükségességét időszakonként újra kell értékelni.

#### Kimaradt dózisok

##### *A dózisok kihagyásának elkerülése*

A Niapelf második kezdő dózisát egy héttel az első dózist követően ajánlott alkalmazni. A dózis kimaradásának elkerülése céljából a betegek a második dózist az egy hetes (8. nap) időpontot 4 nappal megelőzően vagy azt követően is megkaphatják. A harmadik és további injekciókat hasonló módon a kezdeti dózistitralás után havonta ajánlott beadni. A betegek a kimaradt havi dózis kiküszöbölése céljából legfeljebb 7 nappal a havi beadási időpont előtt vagy után kaphatják meg az injekciót.

Ha a második Niapelf injekció tervezett napja (8. nap $\pm$ 4 nap) kimarad, a javasolt újratekintés az első injekció beadásától eltelt időszak hosszától függ.

##### *Kimaradt második kezdő dózis (<4 héttel az első injekció után)*

Ha az első injekció beadása óta kevesebb mint 4 hét telt el, akkor a második 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a beteg deltaizomába. A harmadik, 75 mg-os Niapelf injekciót 5 héttel az első injekciót követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba kell beadni (a második injekció tervezett időpontjától függetlenül). Ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.



*Kimaradt második kezdő dózis (4–7 héttel az első injekció után)*

Ha az első Niapelf injekció beadása óta 4–7 hét telt el, akkor az adagolást két 100 mg-os injekcióval kell folytatni a következő módon:

1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltaizomba
2. egy másik injekciót ugyancsak a deltaizomba egy héttel később
3. ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

*Kimaradt második kezdő dózis (>7 héttel az első injekció után)*

Ha az első Niapelf injekció beadása óta több mint 7 hét telt el, akkor a Niapelf kezdő dózisára a fent javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

*Kimaradt havi fenntartó dózis (1 hónap–6 hét)*

A bevezetést követően havi egyszeri Niapelf injekció javasolt. Ha az utolsó injekció beadása óta kevesebb, mint 6 hét telt el, akkor a korábban alkalmazott, beállított dózist haladéktalanul be kell adni, amit a havi egyszeri injekciók követnek.

*Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hét–6 hónap)*

Ha az utolsó Niapelf injekció beadása óta több mint 6 hét telt el, a teendők az alábbiak:

*25–100 mg dózissal stabilizált betegeknél*

1. egy injekciót haladéktalanul be kell adni a deltaizomba, ugyanabban a dózisban, mint amivel a beteget korábban stabilizálták
2. egy másik injekciót a deltaizomba (ugyanabban a dózisban) egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

*150 mg dózissal stabilizált betegeknél*

1. egy 100 mg-os injekciót haladéktalanul be kell adni a deltaizomba
2. egy másik 100 mg-os injekciót a deltaizomba egy héttel később (8. napon)
3. ezt követően a deltaizomba vagy a gluteális izomba beadott 25-150 mg dózisú injekciók normál havi ciklusa az egyéni tolerálhatóság és/vagy a hatásosság függvényében folytatható.

*Kimaradt havi fenntartó dózis (>6 hónap)*

Ha az utolsó Niapelf injekció beadása óta több mint 6 hónap telt el, akkor a Niapelf kezdő dózisára a fentiekben javasolt kezdő adagolást kell alkalmazni.

## Különleges betegcsoportok

*Idősek*

65 éves kor felett a hatásosság és a biztonságosság nem bizonyított.

A paliperidon ép vesefunkciójú idősek számára javasolt dózisa általában megegyeznek az ép vesefunkciójú, fiatalabb felnőtt betegek dózisaival. Ugyanakkor, mivel az idősek veseműködése csökkenhet, dózismódosítás lehet indokolt (lásd lent a „Vesekárosodás” című részben a vesekárosodásban szenvedő betegek számára javasolt dózisokat).

*Vesekárosodás*

A paliperidonet vesekárosodásban szenvedő betegeknél szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Az enyhe vesekárosodásban ( $50 \leq$  kreatinin-clearance  $< 80$  ml/perc) szenvedő betegek számára a paliperidon javasolt kezdő dózisa a kezelés 1. napján 100 mg, egy héttel később 75 mg, mindkét esetben a deltaizomba alkalmazva. A javasolt havi fenntartó dózis egy 25–100 mg-os intervallumon belül

50 mg a beteg gyógyszer toleranciája és/vagy a hatásosság alapján.

A paliperidon közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 50$  ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

### *Májkárosodás*

Az orális paliperidonnal kapcsolatos tapasztalatok alapján az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Mivel a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidont nem vizsgálták, az ilyen betegek kezelésekor óvatosság ajánlott (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A paliperidon biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A Niapelf kizárólag intramuscularisan adható. Tilos bármilyen más módon alkalmazni. Lassan, mélyen a delta- vagy glutealis izomba kell fecskendezni. Minden injekciót csak képzett egészségügyi szakember adhat be. A beadás egyszeri injekció formájában történik. A dózis nem adható be megosztott injekciókként.

Az 1. és a 8. napi kezdő dózisokat a terápiás koncentráció gyors elérése céljából mindkét esetben a deltaizomba kell beadni (lásd 5.2 pont). A második kezdő dózist követően a havi fenntartó dózisok a deltaizomba vagy a gluteális izomba adhatók. Az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom esetén megfontolandó a gluteális izomról a deltaizomra (illetve fordítva) történő áttérés, ha a beadási helyen fellépő diszkomfort rosszul tolerálható (lásd 4.8 pont). A bal és a jobb oldal váltogatása szintén ajánlott (lásd lent).

A Niapelf alkalmazására és a készítmény kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a a betegtájékoztatóban (Fontos információ egészségügyi szakemberek részére).

### *Deltaizomban történő alkalmazás*

A paliperidon kezdő és fenntartó dózisának a deltaizomba történő beadásához javasolt tűméretet a beteg testtömege határozza meg. A 90 kg vagy a feletti testtömegű betegek számára a 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm) tűméret javasolt. A 90 kg alatti testtömegű betegek számára a 23G×1" (25,4 mm×0,64 mm) tűméret javasolt. Az injekciók deltaizomba történő beadását a két deltaizom között váltogatni kell.

### *Gluteális izomba történő alkalmazás*

A paliperidon gluteális izomba történő fenntartó alkalmazásához javasolt tűméret 22G×1 ½" (38,1 mm×0,72 mm). Az injekciót a gluteális terület külső felső negyedébe kell beadni. Az injekciók gluteális izomba történő beadását a két gluteális izom között váltogatni kell.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, a riszperidonnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Alkalmazás akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotban lévő betegeknél

A paliperidon nem alkalmazható akut agitált vagy súlyos pszichotikus állapotok kezelésére, amikor a tünetek azonnali enyhítése szükséges.

### QT-távolság

Elővigyázatosság szükséges, ha a paliperidont olyan betegeknek írják fel, akik ismert szív- és érrendszeri betegségben szenvednek, vagy a családi kórtörténetükben QT-szakasz-megnyúlás fordult

elő, továbbá, ha egyidejűleg, más, feltételezetten QT-szakasz-megnyúlást okozó gyógyszereket is használnak.

### Neurolepticus malignus szindróma

Neurolepticus malignus szindrómát (NMS) – melynek jellemzői a hyperthermia, izommerevség, vegetatív instabilitás, öntudatzavar és emelkedett szérumban kreatinfoszfoforináz-szint – jelentettek paliperidon alkalmazása esetén. További klinikai jelek lehetnek a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. Ha a betegnél NMS-re utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, a paliperidon adását meg kell szakítani.

### Tardív dyskinesia/extrapiramidális tünetek

A dopaminreceptor-antagonista tulajdonságokkal rendelkező gyógyszereket összefüggésbe hozták elsősorban a nyelv és/vagy az arc ritmikus, akaratlan mozgásaival jellemzett tardív dyskinesia indukciójával. Ha a tardív dyskinesia-ra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, valamennyi antipszichotikum, köztük a paliperidon, adásának megszakítása megfontolandó.

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik pszichostimuláns (pl. metilfenidát) és paliperidont kapnak egyidejűleg, mivel extrapiramidális tünetek jelentkezhetnek az egyik vagy mindkét gyógyszer beállításakor. A stimuláns-kezelés fokozatos abbahagyása javasolt (lásd 4.5 pont).

### Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis

Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis eseményeket jelentettek a paliperidon mellett. Nagyon ritkán (<1/10 000 beteg) jelentettek agranulocytosist a forgalombahozatalt követő megfigyelések során. A kezelés első néhány hónapjában monitorozni kell azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében klinikailag jelentős alacsony fehérvérsejtszám vagy gyógyszer indukálta leukopenia/neutropenia fordult elő, és a fehérvérsejtszám egyéb oki tényezők nélküli, klinikailag jelentős csökkenése első jelénél meg kell fontolni a paliperidon abbahagyását. Klinikailag jelentős neutropeniás betegeknél a lázat vagy a fertőzésre utaló egyéb tüneteket vagy jeleket körültekintően kell monitorozni, és a beteget azonnal kezelni kell, ha ilyen tünetek vagy jelek előfordulnak. Súlyos neutropeniás (abszolút neutrofilszám <1 × 10<sup>9</sup>/l) betegeknél a paliperidont abba kell hagyni, és a fehérvérsejtszámot annak rendeződéséig ellenőrizni kell.

### Túlérzékenységi reakciók

Olyan betegeknél, akik korábban tolerálták a szájon át adott riszperidont vagy a szájon át adott paliperidont, ritkán anaphylaxiás reakciókat jelentettek a forgalombahozatalt követően (lásd 4.1 és 4.8 pont).

Ha túlérzékenységi reakciók jelentkeznek, a paliperidon alkalmazását abba kell hagyni, a klinikai gyakorlatnak megfelelő, általános szupportív kezelést kell kezdeni és a beteget a jelek és tünetek megszűnéséig monitorozni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

### Hyperglykaemia és diabetes mellitus

Paliperidon-kezelés során hyperglykaemiáról, diabetes mellitusról és a már meglévő diabetes súlyosbodásáról számoltak be, beleértve a diabeteses kómát és ketoacidózist is. Megfelelő klinikai monitorozás ajánlott a hatályos antipszichotikumok alkalmazására vonatkozó ajánlásoknak megfelelően. Paliperidonnal kezelt betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemia tüneteit (mint polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség), valamint a diabeteses betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy nem romlott-e a glükóz-kontroll.

## Súlygyarapodás

paliperidonalkalmazásakor jelentős testtömeg-gyarapodást figyeltek meg. A testtömeget rendszeresen ellenőrizni kell.

## Alkalmazása prolaktin-függő daganatokban szenvedő betegeknél

Szövettenyészetten végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a prolaktin stimulálhatja a sejtosztódást a humán emlő daganatokban. Bár a klinikai és epidemiológiai vizsgálatok eddig nem mutattak az antipszichotikumok alkalmazásával való egyértelmű összefüggést, a releváns kórtörténettel rendelkező betegeknél óvatosság ajánlott. A paliperidont óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a már meglévő daganata prolaktin-függő lehet.

## Orthostaticus hypotensio

A paliperidon alfa-blokkoló aktivitása miatt néhány betegnél ortosztaticus hypotensiót válthat ki. Az orális paliperidon retard tablettával (3, 6, 9 és 12 mg) végzett három, placebokontrollos, 6 hetes, fix dózisú vizsgálat összesített adatai alapján az orális paliperidonnal kezelt betegek 2,5%-ánál jelentettek ortosztaticus hypotensiót, szemben a placebóval kezelték 0,8%-ával. A paliperidont óvatosan kell alkalmazni ismert cardiovascularis betegségben (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus vagy ischaemia, ingerületvezetési zavarok), cerebrovascularis betegségben vagy olyan állapotokban, amelyek a beteget hypotensióra teszik hajlamossá (pl. dehidráció és hypovolaemia).

## Görcsrohamok

A paliperidont óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében görcsrohamok fordultak elő, vagy egyéb olyan állapotokban, amelyek potenciálisan csökkentik a görcsküszöböt.

## Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a paliperidon plazmakoncentrációja emelkedett, ezért az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás ajánlott. A paliperidonközepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <50 ml/perc) szenvedő betegek számára nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

## Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok. Óvatosság ajánlott, ha ilyen betegeknél paliperidont alkalmaznak.

## Demenciában szenvedő idősök

A paliperidont nem vizsgálták demenciában szenvedő, időseken. A paliperidon óvatosan alkalmazható stroke szempontjából veszélyeztetett idős, demens betegeknél.

Az alábbi, riszperidonról összegyűjtött tapasztalatok érvényesnek tekinthetők a paliperidonra is.

## *Összmortalitás*

Más atípusos antipszichotikummal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal és kvetiapinnal kezelt, demenciában szenvedő idősök 17, kontrollos klinikai vizsgálatának metaanalízise során a mortalitás placebóhoz viszonyított, megnövekedett kockázatát tapasztalták. A riszperidonnal kezelték körében a mortalitás 4% volt, míg a placebóval kezeltéknél 3,1%.

## *Cerebrovascularis mellékhatások*

Atípusos antipszichotikumokkal, köztük riszperidonnal, aripiprazollal, olanzapinnal kezelt, demenciában szenvedő betegcsoport randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatában a

cerebrovasculáris mellékhatások kockázatának kb. 3szoros növekedését figyelték meg. Ennek a fokozott kockázatnak a mechanizmusa nem ismert.

### Parkinson-kór és Lewy-testes demencia

A paliperidonfelírásakor az orvosoknak a Parkinson-kórban vagy a Lewy-testes demenciában (DLB) szenvedő betegeknél mérlegelniük kell a kockázatokat az előnyökkel szemben, mivel mindkét csoportban a neurolepticus malignus szindróma fokozott kockázatával, valamint az antipszichotikumokkal szembeni fokozott érzékenységgel kell számolni. Az extrapiramidális tüneteken túl ennek a megnövekedett érzékenységnek a megnyilvánulási formája lehet a zavartság, a tompultság és a gyakori elesésekkel járó testtartási instabilitás.

### Priapismus

Beszámoltak arról, hogy az alfa-adrenerg-blokkoló hatású antipszichotikumok (beleértve a riszperidot is) priapismust okozhatnak. A forgalomba hozatalt követően orális paliperidonnal, a riszperidon aktív metabolitjával, kapcsolatban is jelentettek priapismust. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy kérjenek sürgősségi orvosi ellátást, ha a priapismus 4 órán belül nem múlik el.

### A testhőmérséklet szabályozása

Az antipszichotikumoknak tulajdonítják, hogy megzavarják a szervezet maghőmérséklet-csökkentő képességét. Megfelelő óvatosság ajánlott, ha a paliperidot olyan betegeknél írják fel, akiknél előfordulnak olyan állapotok, amelyek hozzájárulhatnak a test maghőmérsékletének emelkedéséhez, mint pl. kimerítő testedzés, extrém hőexpozíció, antikolinerg aktivitással rendelkező gyógyszerek egyidejű szedése vagy dehidráltóság.

### Vénás thromboembolia

Antipszichotikus gyógyszerek alkalmazásakor vénás thromboembolia (VTE) eseteiről számoltak be. Mivel az antipszichotikummal kezelt betegeknél gyakran megjelennek a VTE szerzett kockázati tényezői, a paliperidon-kezelés előtt és alatt a VTE összes lehetséges kockázati tényezőjét azonosítani kell, és megelőző intézkedéseket kell tenni.

### Antiemetikus hatás

Paliperidonnal végzett preklinikai vizsgálatokban antiemetikus hatást figyeltek meg. Ez a hatás, amennyiben előfordul emberben, elfedheti bizonyos gyógyszerek túladagolásának jeleit és tüneteit, vagy olyan állapotokat, mint a bélelzáródás, a Reye-szindróma és az agydaganat.

### Alkalmazás

Ügyelni kell rá, hogy a paliperidon injekciót véletlenül se adjuk az erekbe.

### Intraoperatív floppy iris szindróma (IFIS)

Katarakta-műtét során intraoperatív floppy iris szindrómát (IFIS) figyeltek meg  $\alpha_1$ a-adrenerg antagonistá hatású gyógyszerekkel, mint például a paliperidonnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az IFIS növelheti a műtét alatt és azt követően fellépő, a szemmel összefüggő komplikációk kockázatát. A műtétet megelőzően a szemsebésznek tudnia kell a jelenleg vagy korábban szedett  $\alpha_1$ a-adrenerg antagonistá hatású gyógyszerekről. A katarakta műtét előtt megszakított  $\alpha_1$ -blokkoló kezelés lehetséges előnyét nem igazolták, azt az antipszichotikus kezelés megszakításával járó kockázattal szemben mérlegelni kell.

### Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Óvatosság ajánlott, ha a paliperidont olyan gyógyszerekkel együtt rendelik, amelyekről ismert, hogy a QT-távolság megnyúlását okozzák, mint pl. az I. A osztályba tartozó antiarrhythmias szerek (pl. kinidin, dizopiramid), a III. osztályba sorolt antiarrhythmias szerek (pl. amiodaron, szotalol), antihisztaminok, más antipszichotikumok és maláriaellenes készítmények (pl. meflokin). Ez a lista csak tájékoztató jellegű és nem tekinthető teljesnek.

### A Niapelf potenciális hatása más gyógyszerekre

A paliperidon várhatóan nem okoz klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciókat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a citokróm P450 izoenzimek metabolizálnak.

A paliperidon elsődleges központi idegrendszeri hatásai miatt (lásd 4.8 pont) a paliperidont más központi idegrendszerre ható készítményekkel pl. anxiolyticumokkal, a legtöbb antipszichotikummal, hypnoticumokkal, ópiátokkal, stb. vagy alkohollal együtt óvatosan kell alkalmazni.

A paliperidon antagonizálhatja a levodopa és más dopaminagonisták hatását. Ha ezt a kombinációt szükségesnek ítélik, különösen a Parkinson-kór végstadiumában, minden egyes gyógyszer legalacsonyabb hatásos dózisát kell elrendelni.

Potenciális ortosztatis hypotensiót okozó (lásd 4.4 pont) hatása miatt additív hatás figyelhető meg, ha a paliperidont más, ilyen hatású készítményekkel, pl. egyéb antipszichotikumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák.

Óvatosság ajánlott, ha a paliperidont más, olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy csökkentik a görcküszöböt (pl. fenotiazinok vagy butirofenonok, triciklusos antidepresszánsok vagy szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI), tramadol, meflokin stb.).

Az orális retard paliperidon tableta egyensúlyi állapotban (12 mg naponta egyszer) történő egyidejű alkalmazása a nyújtott felszabadulású divalproex-nátrium tablettával (500 mg–2000 mg naponta egyszer) nem gyakorolt hatást a valproát dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikájára.

A paliperidon és a lítium interakcióját nem vizsgálták, mindazonáltal farmakokinetikai interakció előfordulása nem valószínű.

### Más gyógyszerek potenciális hatása a Niapelf-ra

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 minimálisan részt vehetnek a paliperidon metabolizmusában, de sem *in vitro*, sem *in vivo* nincsenek arra utaló jelek, hogy ezek az izoenzimek jelentős szerepet játszanak a paliperidon metabolizmusában. Az orális paliperidon paroxetinnel, mint hatékony CYP2D6-gátlóval történő egyidejű alkalmazása nem mutatott klinikailag jelentős hatást a paliperidon farmakokinetikájára.

A retard, orális paliperidon tableta napi egyszeri és 200 mg karbamazepin napi kétszeri egyidejű alkalmazása kb. 37%-kal csökkentette a paliperidon átlagos steady-state  $C_{max}$ - és AUC-értékét. Ezt a csökkenést jelentős mértékben a paliperidon renális clearance-ének 35%-os növekedése okozta, valószínűleg a renális P-glikoprotein karbamazepin általi indukciójának eredményeként. A változatlan formában ürülő hatóanyag mennyiségének kismértékű csökkenése arra utal, hogy a paliperidon CYP metabolizmusát vagy biohasznosulását kis mértékben érintette a karbamazepin egyidejű alkalmazása. Karbamazepin nagyobb dózisainál a paliperidon plazmakoncentrációk nagyobb mértékű csökkenése alakulhat ki. Karbamazepin-kezelés megkezdésekor a Niapelf dózisát újra kell értékelni, és szükség

szerint emelni kell. És fordítva: karbamazepin kezelés abbahagyásakor a paliperidon dózisát újra kell értékelni, és szükség szerint csökkenteni kell.

Az egyszeri dózisban alkalmazott retard, orális paliperidon tabletta 12 mg-jának nyújtott felszabadulását divalproex-nátrium tablettával való egyidejű alkalmazása (két 500 mg-os tabletta egyszer naponta) a növekvő orális felszívódás valószínűsíthető eredményeként kb. 50%-kal növelte a paliperidon  $C_{max}$  és AUC-értékét. Mivel a szisztémás clearance-re gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető, a nyújtott felszabadulását divalproex-nátrium tabletta és a Niapelf intramuscularis injekció között klinikailag jelentős interakció nem várható. Ezt az interakciót paliperidonnal nem vizsgálták.

#### A Niapelf riszperidonnal vagy orális paliperidonnal történő egyidejű alkalmazása

Mivel a paliperidon a riszperidon fő aktív metabolitja, elővigyázatosság szükséges, amikor a paliperidon tartósan riszperidonnal vagy orális paliperidonnal kerül együttadásra. A paliperidon más antipszichotikummal történő együttadására vonatkozó gyógyszerbiztonsági adatok korlátozottak.

#### A Niapelf pszichostimulánsokkal történő egyidejű alkalmazása

A pszichostimulánsok (pl. metilfenidát) és a paliperidon kombinált alkalmazása extrapiramidális tüneteket okozhat az egyik vagy mindkét kezelés megváltoztatásakor (lásd 4.4 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a paliperidon tekintetében. Állatokon végzett kísérletekben az intramuscularisan adagolt paliperidon-palmitátnak és az orálisan beadott paliperidonnak nem volt teratogén hatása, de a reproduktív toxicitás más típusait megfigyelték (lásd 5.3 pont). Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (így paliperidonnak) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, fokozott izomtónus, csökkent izomtónus, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani. A paliperidont a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van.

#### Szoptatás

A paliperidon oly mértékben választódik ki az anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van a szoptatott csecsemőre, ha a szoptató nőnél terápiás dózisokat alkalmaznak. A paliperidon nem alkalmazható a szoptatás alatt.

#### Termékenység

A preklinikai vizsgálatokban releváns hatásokat nem figyeltek meg.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A paliperidon a lehetséges idegrendszeri és látást befolyásoló hatások, pl. szedáció, álmoság, syncope, homályos látás miatt kis vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Ezért a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a paliperidon iránti egyéni érzékenységük megállapításáig ne vezessenek járművet vagy ne kezeljenek gépeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: insomniá, fejfájás, felső légúti fertőzés, reakció az injekció beadási helyén, parkinsonizmus, súlynövekedés, akathisia, agitatio, szedáció/somnolentia, hányinger, constipatio, szédülés, csont- és izomrendszeri fájdalom, tachycardia, tremor, hasi fájdalom, hányás, diarrhoea, fáradtság és dystonia. Ezek közül az akathisia és szedáció/somnolentia tűnt dózisfüggőnek.

### Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban található a palideridonnal összefüggésben jelentett összes mellékhatás, a paliperidon-palmitát klinikai vizsgálataiból számított gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: *nagyon gyakori* ( $\geq 1/10$ ); *gyakori* ( $\geq 1/100$ – $< 1/10$ ); *nem gyakori* ( $\geq 1/1000$ – $< 1/100$ ); *ritka* ( $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$ ); *nagyon ritka* ( $< 1/10\ 000$ ) és *nem ismert* (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszeri kategória	Mellékhatások				
	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert <sup>a</sup>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>		felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, influenza	pneumonia, bronchitis, légúti fertőzés, sinusitis, cystitis, fülfertőzés, tonsillitis, onychomycosis cellulitis, subcutan abscessus	szemfertőzés, acarodermatitis	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			csökkent fehérvérsejtszám, anaemia	neutropenia, thrombocytopenia, emelkedett eosinophilszám	agranulocytosis
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			túlérzékenység		anaphylaxiás reakció
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>		hyperprolactinaemia <sup>b</sup>		elégtelen antidiuretikhormon-kiválasztás, cukor jelenléte a vizeletben	
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		hyperglycaemia, súlynövekedés, súlycsökkenés, étvágycsökkenés	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hyperinsulinaemia, étvágynövekedés, anorexia, emelkedett plazma triglicerid-szint, emelkedett plazma koleszterinszint	diabeteses ketoacidosis, hypoglycaemia, polydipsia	vízmérgezés
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	insomnia <sup>e</sup>	agitatio, depressio, szorongás	alvászavarok, mania, csökkent libido, idegesség, rémálom	catatonia, zavartság, somnambulizmus, tompultság, anorgasmia	alvással összefüggő evési zavar



<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		parkinsonismus <sup>c</sup> , akathisia <sup>c</sup> , szedáció/somnolentia, dystonia <sup>c</sup> , szédülés, dyskinesia <sup>c</sup> , tremor, fejfájás	tardív dyskinesia, syncope, pszichomotoros hiperaktivitás, poszturális szédülés, figyelemzavar, dysarthria, dysgeusia, hypaesthesia, paraesthesia	neurolepticus malignus szindróma, cerebralis ischaemia, nem reagál az ingerekre, eszméletvesztés, csökkent tudatszint, convulsio <sup>e</sup> , egyensúlyzavar, koordinációs zavar, fej-ataxia	diabetesez coma
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			homályos látás, conjunctivitis, száraz szem	glaucoma, szemmozgási rendellenesség, szemgolyó-forgás, photophobia, fokozott könnyezés, kötőhártya hyperaemia	floppy iris szindróma (intraoperatív)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>			vertigo, tinnitus, fülfájdalom		
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		tachycardia	atrioventricularis blokk, vezetési zavar, QT-szakasz-megnyúlással járó EKG, poszturális orthostaticus tachycardia szindróma, bradycardia, rendellenes EKG, palpitatio	pitvarfibrilláció, sinus arrhythmia	
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		hypertensio	hypotensio, ortosztatikus hypotensio	tüdőembólia, vénás thrombosis, kipirulás	ischaemia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		köhögés, orrdugulás	dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom, epistaxis	alvási apnoe szindróma, pulmonalis pangás, légúti pangás, szörtyzörejek, sípoló légzés	hyperventilatio, aspiratiós pneumonia, dysphonia
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		hasi fájdalom, hányás, hányinger, constipatio, diarrhoea, dyspepsia, fogfájás	hasi diszkomfort, gastroenteritis, dysphagia, szájszárazság, flatulencia	pancreatitis, vékonybél-elzáródás, nyelvduzzanat, széklet inkontinencia, faecaloma, cheilitis	ileus
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>		emelkedett transzamináz-szint	emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, emelkedett májenzimértékek		icterus
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			urticaria, pruritus, bőrképzés, alopecia, ekcéma, száraz bőr, erythema, acne	gyógyszer okozta bőrképzés, hyperkeratosis, seborrhoeás dermatitis, korpásodás	Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis, angiooedema, bőrelszíneződés

<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		csont- és izomrendszeri fájdalom, hátfájdalom, arthralgia	emelkedett plazma-kreatinfoszfokinázszint, izomgörcsök, ízületi merevség, izomgyengeség	rhabdomyolysis, ízületi duzzanat	rendellenes testtartás
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			vizelet-inkontinencia, pollakisuria, dysuria	vizeletretenció	
<b>A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek</b>					újszülöttkori gyógyszerelvási tünetegyüttes (lásd 4.6 pont)
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>		amenorrhoea galactorrhoea	erectilis dysfunctio, ejakuláció zavara, menstruáció zavara <sup>c</sup> , gynaecomastia, galactorrhoea, szexuális dysfunctio, emlőfájdalom	priapismus, emlődiszkomfort, emlők vérbősége, emlő megnagyobbodása, hüvelyváladékozás	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		pyrexia, asthenia, fáradtság, reakció az injekció beadási helyén	arcödéma, oedema <sup>e</sup> , emelkedett testhőmérséklet, rendellenes járás, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, rossz közérzet, induratio	hypothermia, hidegrázás, szomjúság, gyógyszermegvonási szindróma, tályog az injekció beadási helyén, cellulitis az injekció beadási helyén, cysta az injekció beadási helyén, haematoma az injekció beadási helyén	csökkent testhőmérséklet, nekrosis az injekció beadási helyén, fekély az injekció beadási helyén
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>			elesés		

<sup>a</sup> A mellékhatásoknak a gyakorisága „nem ismert” minősítésű, mert nem a paliperidon-palmitáttal végzett klinikai vizsgálatokban kerültek megfigyelésre. Vagy a forgalombahozatalt követően szerzett spontán jelentésekből származnak és a gyakoriság nem állapítható meg, vagy a riszperidon (bármelyik formája) illetve az orális paliperidon klinikai vizsgálati adataiból és/vagy a forgalombahozatalt követő jelentésekből származnak.

<sup>b</sup> Lásd alább: „hyperprolactinaemia”.

<sup>c</sup> Lásd alább: „extrapiramidális tünetek”.

<sup>d</sup> Placebokontrollos vizsgálatokban a paliperidonnal kezelt betegek 0,32%-ánál számoltak be diabetes mellitusról szemben a placebo csoport 0,39%-os arányával. Az összes klinikai vizsgálatból származó össz-incidencia 0,65% volt az összes paliperidon-palmitáttal kezelt betegnél.

<sup>e</sup> **Az álmatlanság** tartalmazza: elalvási és átalvási probléma; **A convulsio tartalmazza:** grand mal convulsio; **az oedema tartalmazza:** generalizált oedema, perifériás oedema, ujjbenyomatot megtartó oedema. **A menstruáció zavara** tartalmazza: menstruáció késése, rendszertelen menstruáció, oligomenorrhoea.

### A riszperidon-gyógyszerformákkal megfigyelt nemkívánatos hatások

A paliperidon a riszperidon aktív metabolitja, ezért ezeknek a hatóanyagoknak (beleértve az orális és az injekciós formát) mellékhatás profilja vonatkozik egymásra.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### *Anaphylaxiás reakció*

Forgalombahozatalt követő tapasztalatok alapján ritkán anaphylaxiás reakciót jelentettek a paliperidon injekció beadását követően olyan betegeknél, akik korábban jól tolerálták a szájon át szedett riszperidont vagy szájon át szedett paliperidont (lásd 4.4 pont).

### *Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

A jelentések szerint a fájdalom volt a leggyakoribb, az injekció beadási helyén fellépő mellékhatás. A jelentések szerint ezen reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. A vizsgálati alanyok vizuális analóg skála alapján történő értékelései szerint az injekció beadási helyén fellépő fájdalom gyakorisága és intenzitása a paliperidonnal végzett II. fázisú és III. fázisú vizsgálatok során időben csökkenő tendenciát mutatott. A betegek a deltaizomba alkalmazott injekciókat némileg fájdalmasabbnak ítélték, mint a megfelelő gluteális izomba alkalmazott injekciókat. Az egyéb, az injekció beadási helyén fellépő reakciók, beleértve az indurációt (gyakori), a pruritust (nem gyakori) és a csomókat (ritka), többnyire enyhébb intenzitásúnak bizonyultak.

### *Extrapiramidális tünetek (EPS)*

EPS a következő meghatározások összesített elemzését foglalja magában: parkinsonismus (tartalmazza: fokozott nyáleválasztás, musculoskeletális merevség, parkinsonismus, nyáladás, fogaskerek tünet, bradykinesia, hypokinesia, lárvaarc, izomfeszülés, akinesia, tarkókörtöttség, izommerevség, parkinsonos járás, kóros glabella-reflex, parkinsonos nyugalmi remegés), akathisia (tartalmazza: akathisia, nyugtalanság, hyperkinesia és nyugtalan láb szindróma), dyskinesia (dyskinesia, izomrángás, choreoathetosis, athetosis és myoclonus), dystonia (tartalmazza: dystonia, fokozott izomtónus, torticollis, akaratlan izomösszehúzódások, izom kontraktúra, blepharospasmus, oculogyria, a nyelv paralízise, az arc görcse, laryngospasmus, myotonia, opisthotonus, oropharyngealis spasmus, pleurothotonus, nyelvgyörcs és szájjár) és tremor. Megjegyzendő, hogy a tünetek szélesebb skálája került felsorolásra, amelyek nem feltétlenül extrapiramidális eredetűek.

### *Súlygyarapodás*

A 13 hetes, 150 mg kezdő dóziszú vizsgálat során szokatlan súlynövekedést elért betegek aránya  $\geq 7\%$  volt, ami dózisfüggő tendenciára utal, a placebo csoportnál 5%-os előfordulási aránnyal, míg a paliperidon-kezelés során a 25 mg-os, 100 mg-os és 150 mg-os dózisoknál sorrendben 6%, 8% és 13% volt ez az arány.

A hosszú távú, recurrence prevenció vizsgálat 33 hetes nyílt átmeneti/fenntartó szakaszban a paliperidonnal kezelt betegek 12%-a felelt meg ezen kritériumnak (7%-os  $\geq$  súlygyarapodás a kettős vak fázistól a végpontig); az átlagos (SD) súlyváltozás a nyílt szakasz kiindulási szintjéhez képest +0,7 (4,79) kg volt.

### *Hyperprolactinaemia*

Klinikai vizsgálatokban a paliperidonnal kezelt mindkét nem alanyainál a szérum prolaktin-szint mediánértékének emelkedését figyelték meg. Prolaktinszint-növekedést jelző mellékhatásokat (pl. amenorrhoea, galactorrhoea, menstruáció zavarai és gynaecomastia) az alanyok összesen  $<1\%$ -ánál jelentettek.

## A gyógyszer osztályára jellemző hatások

QT-szakasz-megnyúlás, kamrai arrhythmiai (kamrafibrilláció, ventricularis tachycardia), hirtelen bekövetkező, megmagyarázhatatlan halál, szívmegállás és torsade de pointes előfordulhatnak az antipszichotikumok alkalmazásakor.

Vénás thromboembóliát, köztük tüdőembóliát és mélyvénás trombózist is, jelentettek az antipszichotikumok alkalmazásakor (gyakorisága ismeretlen).

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

A várható jelek és tünetek, mint pl. álmoság és szédáció, tachycardia és hypotensio, QT-szakasz-megnyúlás és extrapiramidális tünetek általában a paliperidon ismert farmakológiai hatásainak fokozódásából származnak. Orális paliperidonnal túladagolt betegeknél torsade de pointes és ventricularis fibrilláció fellépéséről számoltak be. Akut túladagolás esetén többszörös gyógyszer bevitel(é)re is gondolni kell.

### Kezelés

A túladagolás kezelésének megtervezésekor és a gyógyulás során figyelembe kell venni a gyógyszer nyújtott felszabadulású karakterisztikáját és a paliperidon hosszú eliminációs felezési idejét. A paliperidonnak nincs specifikus antidotuma. Általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A légutak átjárhatóságát biztosítani kell, és azt fenn kell tartani megfelelő oxigénellátás és lélegeztetés mellett.

Az esetlegesen előforduló arrhythmia miatt azonnal el kell kezdeni a cardiovascularis monitorozást, beleértve a folyamatos EKG-monitorozást is. A hypotensiót és a keringés összeomlását megfelelő beavatkozásokkal, például intravénás folyadékpótlással és/vagy szimpatomimetikumok adásával kell kezelni. Súlyos extrapiramidális tünetek esetén antikolinerg szereket kell adni. A beteget felépüléséig szoros megfigyelés és monitorozás alatt kell tartani.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

*Farmakoterápiás csoport:* Psycholepticumok, egyéb antipsychoticumok, ATC-kód: N05AX13

A paliperidon a (+)- és a (-)-paliperidon racém keverékét tartalmazza.

### Hatásmechanizmus

A paliperidon a monoamin hatások szelektív gátlószere, amelynek farmakológiai tulajdonságai különböznek a klasszikus antipszichotikumokétól. A paliperidon erősen kötődik a szerotoninerg 5HT<sub>2</sub>- és a dopaminerg D<sub>2</sub>-receptorokhoz. A paliperidon blokkolja az alfa-1 adrenerg receptorokat is, és kisebb mértékben a H<sub>1</sub>-hisztaminerg és alfa-2 adrenerg receptorokat. A (+)- és a (-)-paliperidon enantiomerek farmakológiai aktivitása minőségileg és mennyiségileg hasonló.

A paliperidon nem kötődik kolinerg receptorokhoz. Ugyan a paliperidon erős D<sub>2</sub>-antagonista, amelyről feltételezik, hogy megszünteti a szkizofrénia pozitív tüneteit, kisebb mértékben okoz catalepsiát, és kevésbé csökkenti a motoros funkciót, mint a hagyományos antipszichotikumok. A domináns központi szerotonin antagonistá hatás csökkentheti annak esélyét, hogy a paliperidon extrapiramidális mellékhatásokat okoz.

## Klinikai hatásosság

### *A szkizofrénia akut kezelése*

A paliperidon hatásosságát a szkizofrénia akut kezelésében négy rövid ideig tartó (egy 9 hetes és három 13 hetes) kettős vak, randomizált, placebokontrollos, fix dózisu vizsgálattal igazolták, amelyeket olyan, akután visszaeső felnőtt, fekvőbeteg intézetekben kezeltéken végeztek el, akik megfeleltek a szkizofrénia DSM-IV kritériumainak. A fix dózisu paliperidont a 9 hetes vizsgálat során az 1., 8. és 36. napon, ezen felül a 13 hetes vizsgálatban a 64. napon alkalmazták. A szkizofrénia paliperidonnal végzett akut kezelése során nem volt szükség további, orális antipszichotikum pótlásra. Az elsődleges hatásossági végpont a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) teljes pontszámának csökkenése volt, amint az alábbi táblázat mutatja. A PANSS egy validált, sok adatot tartalmazó „felmérés”, amely öt faktort alkalmaz a pozitív és negatív tünetek, a dezorientált gondolatok, a kontrollálatlan ellenséges érzelm/izgalmi állapot és a szorongás/depresszió értékelésére. A funkciók értékelése a Személyes és Szociális Funkcionális Skála (Personal and Social Performance, PSP) segítségével történt. A PSP egy validált, klinikai orvosok által értékelt skála, amely személyes és szociális funkciókat mér négy területen: társadalmilag hasznos tevékenységek (munka és tanulás), személyes és szociális kapcsolatok, önellátás, illetve zavaró és agresszív viselkedésformák.

Egy 13-hetes vizsgálat során (n=636) a paliperidon három fix dózisát (ahol a 150 mg-os kezdő dózisu, deltaizomba alkalmazott injekciót három, 25 mg/4 hét, vagy 100 mg/4 hét vagy 150 mg/4 hét dózisu gluteális vagy deltaizomba alkalmazott injekció követett) hasonlították össze placebóval, mindhárom vizsgálatban a paliperidon jobb volt a placebónál a PANSS-összpontszám emelkedését tekintve. Ebben a vizsgálatban a 100 mg/4 hét és a 150 mg/4 hét dózissal kezelt csoportok (kivéve a 25 mg/4 hét dózissal kezelték) a PSP-pontszám tekintetében statisztikailag jobbnak bizonyultak a placebónál. Ezek az eredmények alátámasztják a hatásosságot, valamint a PANSS javulását a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a placebóhoz képest szignifikáns különbséget figyeltek meg már a 4. napon a 25 mg-os, valamint a 8. napon a 150 mg-os paliperidon csoportoknál.

Más vizsgálatok eredményei statisztikailag szignifikáns, a paliperidonnak kedvező eredményeket szolgáltattak, kivéve egy vizsgálatban, az 50 mg-os dózis esetében (lásd alábbi táblázat).

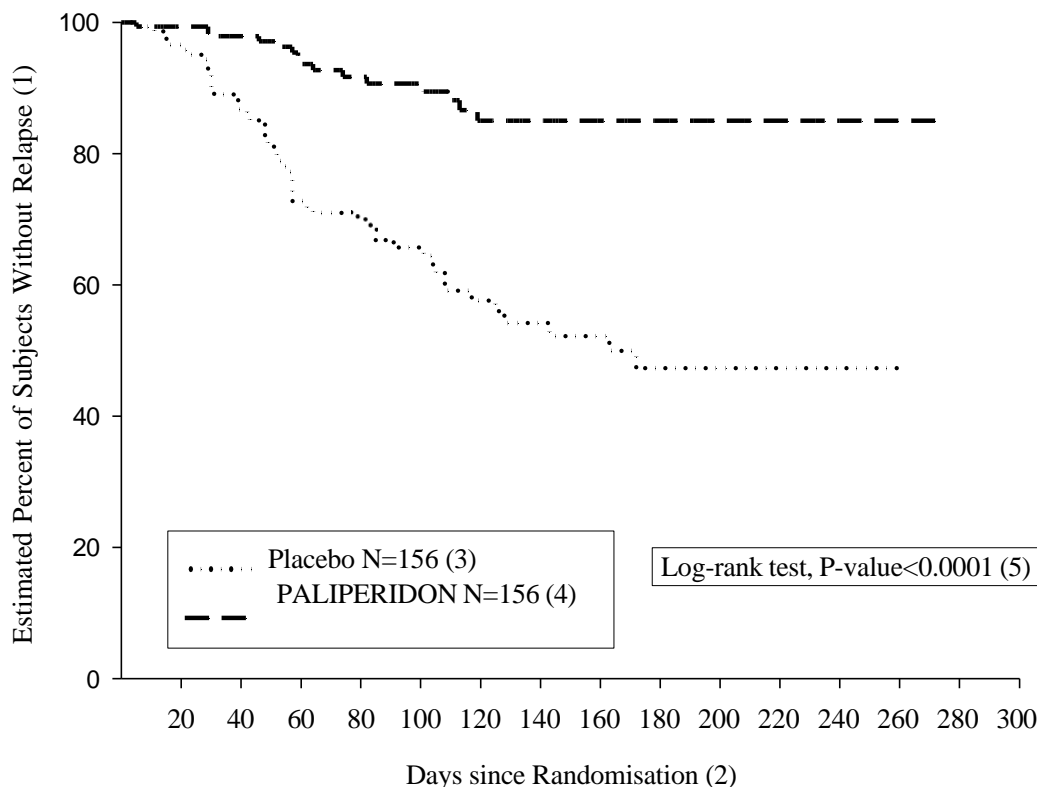
Szkizofrénia Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) összpontszám – Változások a kiindulás és a végpont között – LOCF (az utolsó megfigyelési adat továbbvitelével) az R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 és R092670-PSY-3007 vizsgálatokban: Elsődleges hatásossági analízis					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Kiindulási átlagérték (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Átlagos változás (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-érték (vs. placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Kiindulási átlagérték (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Átlagos változás (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-érték (vs. placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Kiindulási átlagérték (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Átlagos változás (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
p-érték (vs. placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Kiindulási átlagérték (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	--
Átlagos változás (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
p-érték (vs. placebo)	--		0,001	<0,0001	

\* A R092670-PSY-3007 vizsgálatban az első napon a paliperidon-kezelés minden résztvevője 150 mg kezdő dózist kapott, majd ezt követően a megjelölt dózist.

Megjegyzés: A pontszámok negatív változása javulásra utal.

### A tünetkontroll fenntartása és a szkizofréniarelapszus késleltetése

A paliperidon hatásosságát szkizofréniában a tünetkontroll fenntartására és a relapszus késleltetésére egy hosszan tartó, kettős vak, placebokontrollos, flexibilis dóziszú vizsgálatban állapították meg, amelyben 849, nem időskorú, a szkizofréniára DSM-IV kritériumainak megfelelő felnőtt vett részt. Ez a vizsgálat egy 33 hetes nyílt, akut kezelést és stabilizációs fázist, egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, a relapszus megfigyelésére szolgáló fázist és egy 52 hetes, nyílt, kiterjesztett időszakot foglalt magába. Ebben a vizsgálatban a paliperidon havonta alkalmazott dózisa 25, 50, 75 és 100 mg voltak, a 75 mg-os dózist csak az 52-hetes nyílt kiterjesztett időszak során engedélyezték. A betegek a 9-hetes átmeneti időszak során kezdetben változó paliperidon-dózisokat (25–100 mg) kaptak, ezt követte egy 24 hetes fenntartó időszak, amikor a betegeknek  $\leq 75$  PANSS-értéket kellett elérniük. Dózisváltást csak a fenntartó időszak első 12 hetében engedélyezték. A 410 stabilizált beteget randomizálták vagy paliperidont (átlagos időtartam 171 nap [1–407 napos tartomány]) vagy placebo (átlagos időtartam 105 nap [8–441 napos tartomány]), amíg a változtatható hosszúságú kettős vak fázisban a szkizofréniás tünetek hanyatlását nem tapasztalták. A vizsgálatot hatásossági okokból korán megszakították, mivel a paliperidonnal kezelt betegeknek jelentősen hosszabb volt a relapszus eléréséhez szükséges idő ( $p < 0,0001$ , 1. ábra), mint a placebóval kezeltéknél (kockázati arány=4,32; 95%-os CI: 2,4–7,7).



**1. ábra:** A relapszus eléréséig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje – időközi analízis (Intent-to-Treat átmeneti analízis elrendezés)

#### (1) Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Niapelf vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás és eloszlás

A paliperidon-palmitát a paliperidon palmitát-észter prodrugja. A paliperidon-palmitát rendkívül gyenge vízoldékonysága miatt az intramuscularis injekció beadását követően csak lassan oldódik fel, mielőtt paliperidonná hidrolizálna és felszívódna a szisztémás keringésbe. Egyszeri intramuscularis dózis beadását követően, a paliperidon plazmakoncentrációja fokozatosan emelkedik, majd 13 napos  $T_{max}$  medián értéknél éri el a maximális plazmakoncentrációt. A hatóanyag felszabadulása már az 1. napon megkezdődik, és legalább 4 hónapig tart.

A deltaizomba beadott injekció egyetlen dózisát (25–150 mg) követően átlagosan 28%-kal magasabb  $C_{max}$  értéket figyeltek meg a gluteális izomba beadott injekcióhoz képest. Az első napon beadott kezdeti 150 mg dózisú, valamint a 8. napon beadott 100 mg dózisú intramuscularis injekciók segítségével a terápiás koncentráció gyorsan elérhető. A paliperidon felszabadulási profilja és adagolási sémája hosszantartó terápiás koncentrációkat eredményez. A paliperidon adagolását követően a teljes paliperidon-expozíció a 25–150 mg-os tartományban dóziszfüggő volt, ám kevésbé, mint az 50 mg-ot meghaladó dózisok  $C_{max}$ -értékei esetén. A paliperidon 100 mg-os dózisa esetén az átlagos egyensúlyi állapot csúcs-minimális koncentráció aránya a gluteális adagolást követően 1,8, míg a deltaizomba történő adagolás után 2,2 volt. A paliperidon 25–150 mg-os dózistartományt meghaladó alkalmazását követően a paliperidon látszólagos felezési idejének medián értéke a 25 és 49 nap közötti.

A paliperidon alkalmazását követően a paliperidon-palmitát abszolút biohasznosulása 100%.

A paliperidon-palmitát alkalmazását követően a (+)- és (–)-enantiomerek egymásba alakulnak át, megközelítőleg  $AUC(+):AUC(-)=1,6-1,8$  arányt elérve.

A racém paliperidon plazmafehérje-kötődése 74%-os.

### Biotranszformáció és elimináció

Egy héttel az azonnali hatóanyag-leadású orális  $^{14}C$ -paliperidon 1 mg-os dózisának alkalmazását követően, a dózis 59%-a változatlan formában választódott ki a vizeletbe, ami arra utal, hogy a paliperidon hepaticus metabolizmusának mértéke nem jelentős. A bevitt radioaktivitás megközelítőleg 80%-a volt kimutatható a vizeletben és 11%-a a székletben. Négy metabolikus utat azonosítottak *in vivo*, egyikén sem bomlik le a dózisnak több mint 6,5%-a: dealkilálás, hidroxilálás, dehidrogenálódás és benzizoxazol-hasadás. Habár az *in vitro* vizsgálatok alapján felmerült, hogy a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzimeknek szerepe lehet a paliperidon lebontásában, *in vivo* vizsgálatok szerint nincs jelentős szerepük a paliperidon metabolizmusában. Populációs farmakokinetikai elemzések szerint az orális paliperidon alkalmazása után nincs kimutatható különbség a paliperidon látszólagos clearance-ében az extenzív és a lassú CYP2D6 metabolizálók között. *Humán máj mikroszóma frakción végzett in vitro* vizsgálatok szerint a paliperidon érdemben nem gátolja a citokróm P450 izoenzimeken (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 és a CYP3A5) metabolizálódó gyógyszerek lebomlását.

*In vitro* vizsgálatok rámutattak, hogy a paliperidon a P-glikoprotein szubsztrátja és nagy koncentrációknál a P-glikoprotein gyenge inhibitora. *In vivo* adatok nem állnak rendelkezésre, és a klinikai jelentőség is ismeretlen.

### A retard paliperidon-palmitát-injekció és az orális retard paliperidon összehasonlítása

A Niapelf-nal havonta ciklikusan történik a paliperidon-adagolás, míg a orális retard paliperidon naponta kerül alkalmazásra. A paliperidon kezdő adagolási sémája (150 mg/100 mg a deltaizomba az 1./8. napon) az egyensúlyi állapotú paliperidon-koncentrációk gyors elérésére szolgál az orális kiegészítés nélkül alkalmazott terápia megkezdésekor.

Általában a paliperidon injekcióalkalmazása utáni teljes kezdeti plazmaszintek a 6–12 mg dózisú nyújtott felszabadítású orális paliperidon alkalmazása után megfigyelt expozíciós tartományon belül voltak. A paliperidon injekció kezdeti adagolási sémája lehetővé tette, hogy a betegek a 6–12 mg dózisú orális retard paliperidon expozíciós ablakában maradjanak még a következő dózis alkalmazását megelőző napokon is (8. és 36. nap). A két gyógyszer átlagos farmakokinetikai profiljában mutatkozó különbség miatt farmakokinetikai tulajdonságaik összehasonlításánál óvatosan kell eljárni.

### Májkárosodás

A paliperidon nem metabolizálódik jelentősen a májban. Habár a paliperidont nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeken, enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén dózismódosítás nem indokolt. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a szabad paliperidon plazmakoncentrációk hasonlóak voltak az egészséges személyekéhez. A paliperidont súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

### Vesekárosodás

Az egyszeri orális dózisú paliperidon 3 mg-os retard tablettájának kinetikáját különböző vesefunkcióval rendelkező betegeken vizsgálták. A paliperidon eliminációja csökken a becsült kreatinin-clearance csökkenésével. A paliperidon teljes clearance-e átlagosan 32%-kal csökkent az enyhe (kreatinin-clearance= 50–<80 ml/perc), 64%-kal a közepesen súlyos (kreatinin-clearance= 30–<50 ml/perc), 71%-kal a súlyos (kreatinin-clearance = 10–<30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ez az egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve 1,5, 2,6, illetve 4,8-szeres átlagos növekedésnek ( $AUC_{inf}$ ) felel meg. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél elvégzett korlátozott számú Niapelf vizsgálat és farmakokinetikai szimulációk alapján csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

### Idősek

A populációs farmakokinetikai analízis nem bizonyított életkorral összefüggő farmakokinetikai különbségeket.

### Testtömeg-index (body mass index [BMI])/testtömeg

A paliperidon-palmitáttal végzett farmakokinetikai vizsgálatok a túlsúlyos vagy elhízott betegeknél valamivel kisebb (10–20%) plazmakoncentrációt mutattak, mint a normál testtömegű betegek esetén (lásd 4.2 pont).

### Rassz

Az orális paliperidonnal végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem talált rasszfüggő különbségeket a paliperidon injekció alkalmazását követően a paliperidon farmakokinetikájában.

### Nem

Férfiak és nők között nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket.

### Dohányzási szokások

Humán májenzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a paliperidon nem szubsztrátja a CYP1A2-nek, ezért a dohányzásnak várhatóan nincs hatása a paliperidon farmakokinetikájára. A paliperidon injekciónál nem vizsgálták a dohányzás hatását a paliperidon farmakokinetikájára. Egy orális, retard paliperidon tablettával végzett populációs farmakokinetikai analízis során nyert adatok a dohányzóknál valamivel alacsonyabb paliperidon-expozíciót mutattak, mint a nem dohányzók esetében. Nem valószínű, hogy az eltérésnek klinikai jelentősége van.



### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Intramuscularisan bevitt paliperidon-palmitáttal (és oralis paliperidonnal patkányon és kutyán végzett, ismételt dózistoxicitási vizsgálatok főként farmakológiai hatásokat mutattak, mint pl. a szedáció és az emlőmirigyekben és a genitáliákban mutatkozó prolaktinfüggő hatások. A paliperidon-palmitáttal kezelt állatoknál az intramuscularis injekció beadási helyén gyulladásoos reakciót figyeltek meg. Időnként tályogképződést tapasztaltak.

Oralis riszperidonnal – amely patkányban és emberben nagymértékben paliperidonná alakul – patkányon végzett reprodukciós vizsgálatok során az utódok születési súlyában és túlélésében nem kívánt hatásokat észleltek. Vemhes patkányokon a legmagasabb dózisban (160 mg/ttkg/nap) alkalmazott, intramuscularisan beadott paliperidon-palmitát hatására sem figyeltek meg embriotoxicitást vagy malformációt, amely dózis az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szintje 4,1-szeresének felel meg. Más dopaminantagonisták, ha vemhes állatoknál alkalmazták, negatív hatással voltak az utódok tanulási képességére és motoros fejlődésére.

A paliperidon-palmitát és a paliperidon nem voltak genotoxikusak. A riszperidon patkányokon és egereken végzett oralis karcinogenitási vizsgálatai során (egéren) a hipofízis adenoma, (patkányon) a pancreas szigetsejt adenoma és (mindkét fajnál) az emlőmirigy adenoma gyakoribbá válását figyelték meg. Az intramuscularisan beadott paliperidon-palmitát karcinogén potenciálját patkányon állapították meg. Nőstény patkányokban statisztikailag szignifikáns módon gyakoribbá vált az emlőmirigy-adenoma tekintetében a 10, 30 és 60 mg/kg/hónap dózisok alkalmazásakor. Hím patkányoknál statisztikailag szignifikáns növekedést állapítottak meg az emlőmirigy-adenoma és -karcinóma tekintetében 30 és 60 mg/ttkg/hónap dózisok alkalmazásakor, amely értékek az embernél maximálisan javasolt 150 mg-os dózis expozíciós szint 1,2-, illetve 2,2-szeresének felelnek meg. Ezek a daganatok a tartós D2-receptor antagonizmussal és a hyperprolactinaemiával hozhatók összefüggésbe. A rágcslók ezen daganatos elváltozásainak relevanciája az emberi kockázat szempontjából nem ismert.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

poliszorbát 20  
makrogol  
citromsav-monohidrát (E-330)  
dinátrium-foszfát  
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát nátrium-hidroxid (E-524) (pH-beállításához)  
injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer más gyógyszerekkel nem keverhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött fecskendő (ciklikus olefin-kopolimer) dugattyúval, ujjtámasszal és védőkupakkal (bromobutil-gumi), 22G×1 ½" (0,72 mm×38,1 mm) és 23G×1" (0,64 mm×25,4 mm) méretű injekciós tűvel.

Kiszerezések:

A csomagolás 1 előretöltött fecskendő és 2 tűt tartalmaz.

A kezelés megkezdésére szolgáló kiszerezés tartalma:

Minden egyes kiszerezés tartalmaz 1 Niapelf 150 mg kiszerezést és 1 Niapelf 100 mg kiszerezést.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladék anyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

#### **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

#### **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/006

#### **9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma:

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - Spain

vagy

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld – Germany

A betegtájékoztatóban az érintett gyártási tétel felszabadításáért felelős gyártó nevének és címének kell megjelennie.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciapontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 25 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.

1 db előretöltött fecskendő

2 tű

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ)

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Niapelf 25 mg injekció  
paliperidon  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0.25 mL

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 50 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

**Retard szuszpenziós injekció.**

1 db előretöltött fecskendő

2 tű

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ).

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Niapelf 50 mg injekció  
paliperidon  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0.5 mL

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 75 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

**Retard szuszpenziós injekció.**

1 db előretöltött fecskendő

2 tű

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ)

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Niapelf 75 mg injekció  
paliperidon  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0.75 mL

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.

1 db előretöltött fecskendő

2 tű

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ)

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Niapelf 100 mg injekció  
paliperidon  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

100 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 150 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.

1 db előretöltött fecskendő

2 tű

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ)

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Niapelf 150 mg injekció  
paliperidon  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

150 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
KEZELÉS MEGKEZDÉSÉRE SZOLGÁLÓ KISZERELÉS  
KÜLSŐ CÍMKE („BLUE BOX”-SZAL)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Niapelf 150 mg és Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Niapelf 150 mg: 150 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Niapelf 100 mg: 100 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát , nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Retard szuszpenziós injekció.

Kezelés megkezdésére szolgáló kiszerelés

Minden egyes kiszerelés 2 előretöltött fecskendőt tartalmaz:

Egy 150 mg paliperidont tartalmazó előretöltött fecskendő és 2 tű  
Egy 100 mg paliperidont tartalmazó előretöltött fecskendő és 2 tű

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 150 mg  
Niapelf 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

NN



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (150 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ, KEZELÉS MEGKEZDÉSÉRE SZOLGÁLÓ KISZERELÉS – „BLUE BOX” NÉLKÜL)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 150 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecsekendőnként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció.

1. nap

1 db előretöltött fecsekendő

2 tű

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ)

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 150 mg

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (100 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ, KEZELÉS MEGKEZDÉSÉRE SZOLGÁLÓ KISZERELÉS – „BLUE BOX” NÉLKÜL)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció  
paliperidon

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paliperidonnal ekvivalens paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecsekendőnként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20, makrogol, citromsav-monohidrát (E-330), dinátrium-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-hidroxid (E-524), injekcióhoz való víz.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard szuszpenziós injekció

8. nap

1 db előretöltött fecsekendő

2 tű

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1795/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ).

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Niapelf 100 mg

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Niapelf 25 mg retard szuszpenziós injekció**  
**Niapelf 50 mg retard szuszpenziós injekció**  
**Niapelf 75 mg retard szuszpenziós injekció**  
**Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció**  
**Niapelf 150 mg retard szuszpenziós injekció**

paliperidon

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Niapelf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Niapelf alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Niapelf-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Niapelf-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Niapelf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Niapelf az antipszichotikus gyógyszerek csoportjába tartozó, paliperidonnak nevezett hatóanyagot tartalmaz, a szkizofrénia tüneteinek fenntartó kezelésére szolgál, paliperidonnal vagy riszperidonnal stabilizált felnőttek részére.

Ha Ön korábban paliperidon vagy riszperidon kezelésre reagált, és enyhe vagy közepesen súlyos tünetei vannak, kezelőorvosa Niapelf kezelést kezdhet megelőző paliperidonnal vagy riszperidonnal történő stabilizálás nélkül.

A szkizofrénia „pozitív” és „negatív” tünetekkel járó betegség. A „pozitív” normál esetben nem jelentkező tünetek sokaságát jelenti. Például a szkizofréniaival élő személy nemlétező hangokat hallhat, és nemlétező dolgokat láthat (hallucinációk), valótlan dolgokban hihet (téveszmék), vagy indokolatlanul gyanakodhat másokra. A „negatív” a normál esetben jelentkező viselkedésformák vagy érzések hiányát jelenti. A szkizofréniaival élő személy például visszahúzódóvá válhat, aki nem ad semmiféle érzelmi válaszreakciót, vagy nehézségei támadhatnak a tiszta és logikus beszédet illetően. Az ebben a kórban szenvedő emberek levertnek, nyugtalanak, bűnösnek vagy feszültnek is érezhetik magukat.

A paliperidon segíthet, hogy betegsége tünetei enyhüljenek illetve megállíthatja tünetei visszatérését.

### **2. Tudnivalók a Niapelf alkalmazása előtt**

#### **Ne alkalmazza a Niapelf-et**

- ha allergiás a paliperidonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más antipszichotikus gyógyszerre, beleértve a riszperidont.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Niapelf alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ezt a gyógyszert nem vizsgálták szellemileg leépült (demens) időseken. Ugyanakkor, a szellemileg leépült, más hasonló típusú gyógyszerrel kezelt időseknél fokozódhat az agyi érkatasztrófa vagy az elhalálózás kockázata (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások).

Minden gyógyszernek vannak mellékhatásai, és ennek a gyógyszernek bizonyos mellékhatásai súlyosbíthatják más egészségügyi állapotok tüneteit. Emiatt fontos, hogy megbeszélje kezelőorvosával a következő állapotokat, amelyek ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során potenciálisan súlyosbodhatnak:

- ha Parkinson-kórban szenved,
- ha olyan állapottal diagnosztizáltak, amelynek tüneteinek között magas láz és izommerevség szerepel (neuroleptikus malignus szindróma néven is ismert),
- ha kóros nyelvmozgást vagy arcmozgást tapasztalt (tardív diszkinézia),
- ha tudja, hogy korábban a fehérvérsejtszáma alacsony volt (amit lehet, hogy más gyógyszerek okoztak, de az is lehet, hogy nem),
- ha cukorbeteg vagy cukorbetegsége hajlamos,
- ha mellrákja vagy agyalapi mirigy daganata volt,
- ha szívbeteg vagy olyan kezelés alatt áll, amely alacsony vérnyomásra hajlamosítja,
- ha alacsony a vérnyomása, amikor hirtelen feláll vagy felül,
- ha epilepsziás,
- ha vesebetegsége van,
- ha májbetegsége van,
- ha elhúzódó és/vagy fájdalmas erekciója van,
- ha a testhőmérséklet szabályozása vagy a túlhevülése elleni védekezése károsodott,
- ha a vérében kórosan magas a prolaktinszint vagy Önnek valószínűsíthetően prolaktin-függő daganata van,
- ha Önnek vagy bármely családtagjának a kórtörténetében véralvadási zavar fordult elő, mivel a vérrögök képződése kapcsolatban áll az antipszichotikumokkal.

Ha ezen állapotok közül Önnél bármelyik fennáll, kérjük, keresse fel kezelőorvosát, hogy adagját módosítani tudja és Önt megfigyelés alatt tudja tartani.

Mivel ezt a gyógyszert szedő betegeknél nagyon ritkán megfigyelték a fertőzés elleni küzdelemhez szükséges fehérvérsejtek egy bizonyos típusának veszélyesen alacsony számát, kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön fehérvérsejtszámát.

A paliperidon injekciók beadása után ritkán allergiás reakciók jelentkeznek, még akkor is, ha Ön korábban tolerálta a szájon át adott paliperidont vagy riszperidont. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha bőrkiütést, a torok duzzanatát, viszketést vagy légzési nehézséget tapasztal, mert ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek.

Ez a gyógyszer súlynövekedést okozhat. A jelentős testtömegnövekedés hátrányosan befolyásolhatja egészségi állapotát. Kezelőorvosának rendszeresen mérnie kell az Ön testtömegét.

Az ezt a gyógyszert szedő betegeknél cukorbetegség kialakulását vagy a már fennálló cukorbetegség rosszabbodását figyelték meg, ezért kezelőorvosának ellenőriznie kell a magas vércukorszint jeleit. Cukorbetegségben szenvedő betegek vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell.

Mivel ez a gyógyszer csökkentheti hányingerét, ezért megnő az esélye annak, hogy elfedje a szervezet toxikus anyagokra vagy egyéb kórállapotokra adott normál válaszát.

Az elszürkült szemlencse (katarakta) műtéti eljárása alatt előfordulhat, hogy a pupilla (fekete kör a szeme közepén található) nem képes a megfelelő mértékben kitágulni. Továbbá az írisz (a szem színes része) petyhüdté válhat a műtét alatt, ami a szem károsodásához vezethet. Amennyiben szemészeti műtét előtt áll, mindenképpen tájékoztassa szemorvosát arról, hogy ezzel a gyógyszerrel kezelik.

## **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem való 18 évesnél fiatalabbak részére.

## **Egyéb gyógyszerek és a Niapelf**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Ennek a gyógyszernek karbamazepinnel (epilepszia-ellenes és hangulat stabilizáló szer) való szedése szükségessé teheti az Ön gyógyszeradagjának megváltoztatását.

Mivel ez a gyógyszer elsődlegesen az agyban fejti ki hatását, kölcsönhatásban áll más gyógyszerekkel, amelyek szintén az agyban hatnak, és felerősödhetnek az olyan mellékhatások, mint pl. az álmoság vagy más agyi hatások, például más, pszichiátriai gyógyszerekkel, ópiátokkal, antihisztaminokkal és altatókkal.

Mivel ez a gyógyszer csökkentheti a vérnyomást, más vérnyomást csökkentő gyógyszerekkel együtt szedve óvatosság ajánlott.

Ez a gyógyszer csökkentheti a Parkinson-kór és a nyugtalan láb szindróma elleni gyógyszerek (pl. levodopa) hatását.

Ez a gyógyszer rendellenes EKG-t okozhat, amelynek során az elektromos impulzus terjedése a szív különböző részein hosszabb időt vesz igénybe (QT-szakasz-megnyúlás). További ilyen hatással rendelkező gyógyszerek pl. a szívritmus kezelésére szolgáló gyógyszerek, a fertőzés elleni gyógyszerek és más antipszichotikumok.

Ha rángógörcsök kialakulására hajlamos, ez a gyógyszer növelheti ennek esélyét. További ilyen hatással rendelkező gyógyszerek pl. a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek, fertőzés elleni gyógyszerek és más antipszichotikumok.

A Niapelf-et körültekintéssel kell alkalmazni olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek fokozzák a központi idegrendszer aktivitását (pszichostimulánsok, mint például a metilfenidát).

## **Az alkohol hatása a Niapelf-re**

Az alkohol kerülendő.

## **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Terhesség alatt ne alkalmazza ezt a gyógyszert, kivéve, ha ezt előzetesen megbeszélte kezelőorvosával. A következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja paliperidont szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmoság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Ha az Ön újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ez a gyógyszer az anyatejjel átjuthat a csecsemőbe, és így károsodhat a csecsemő egészsége. Ezért ennek a gyógyszernek az alkalmazása alatt nem szabad szoptatni.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során szédülés, kifejezett fáradtság és látási problémák jelentkezhetnek (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások). Ezt figyelembe kell venni a teljes koncentrációt igénylő tevékenységeknél, pl. vezetésnél vagy a gépek kezelésénél.

## **A Niapelf nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.



### 3. Hogyan kell alkalmazni a Niapelf-et?

Ezt a gyógyszert orvos vagy más képzett egészségügyi szakember adhatja be. Kezelőorvosa közölni fogja Önnel, hogy mikor kell megjelenni a következő injekcióra. Fontos, hogy ne mulassza el a tervezett adagját. Ha nem tud megjelenni kezelőorvosánál az egyeztetett időpontban, hívja fel azonnal, hogy mielőbb másik időpontot tudjon Önnek adni.

Ennek a gyógyszernek az első (150 mg) és a második (100 mg) injekcióját a felkar izmába fogja kapni, megközelítőleg egy hét különbséggel. Ezután havonta egyszer fog injekciót kapni (25 mg és 150 mg között) vagy a felkar izmába vagy a farizomba.

Ha kezelőorvosa riszperidon retard injekcióról állítja át erre a gyógyszerre, Ön ennek a gyógyszernek az első injekcióját (25 mg és 150 mg között) a felkar izmába vagy farizomba fogja kapni azon a napon, amelyre a következő injekció adását tervezték. Ezután havonta egyszer fog injekciót kapni (25 mg és 150 mg között) vagy a felkar izmába vagy a farizomba.

Tüneteitől függően kezelőorvosa egy szinttel növelheti vagy csökkentheti gyógyszeradagját a tervezett havi injekció időpontjában.

#### Vesebetegségben szenvedő betegek

Kezelőorvosa az Ön veseműködésének függvényében módosíthatja ennek a gyógyszernek az adagját. Ha enyhe vesebetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagot adhat. Ha közepes vagy súlyos fokú vesebetegségben szenved, ezt a gyógyszert nem kaphatja.

#### Idősek

Amennyiben az Ön veseműködése csökkent, kezelőorvosa csökkentheti ennek a gyógyszernek az adagját.

#### **Ha több Niapelf-et kapott, mint amennyi szükséges**

Ezt a gyógyszert orvosi felügyelet mellett kapja, ezért a túladagolás esélye nem valószínű.

Azok a betegek, akiknél paliperidon-túladagolás történt, a következő tüneteket tapasztalhatják: álmoság vagy szédáció, gyors pulzus, alacsony vérnyomás, rendellenes EKG (ez a szív működésének elektromos vizsgálata), lassú vagy abnormális arcmozgás, testmozgás, karmozgás vagy lábmozgás.

#### **Ha abbahagyja a Niapelf alkalmazását**

Ha abbahagyja az injekciós kezelést, megszűnik a gyógyszer hatása. Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja, mert tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Azonnal forduljon orvoshoz, ha**

- a vénákban, különösen a lábakban vérrögök kialakulására utaló tüneteket (ezek közé tartozik a láb duzzanata, fájdalma és vörössége) tapasztal. A vérrögök a véredényeken keresztül a tüdőbe juthatnak mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- demenciában szenved és a szellemi állapot hirtelen változását vagy az arc, a karok és a lábak, főleg egyik oldali hirtelen gyengeségét vagy érzéketlenségét, vagy zavart beszéd jelentkezését észleli, még abban az esetben is, ha ez csak rövid ideig tart. Ezek a agyi érkatasztrófa tünetei lehetnek.

- láz, izomfeszesség, verejtékezés vagy csökkent tudati szint jelentkezik (neuroleptikus malignus szindrómának nevezett betegség). Azonnali orvosi kezelésre lehet szükség.
- Ön férfi és elhúzódó vagy fájdalmas erekciót tapasztal. Ezt priapizmusnak nevezik. Azonnali orvosi kezelésre lehet szükség.
- a nyelv, a száj és az arc akaratlan, ritmikus mozgásait tapasztalja. Szükség lehet a paliperidon abbahagyására.
- súlyos allergiás reakciót tapasztal, melynek jellemzői a láz, a szájduzzanat, arcduzzanat, ajakduzzanat vagy nyelvduzzanat, légszomj, viszketés, bőrkiütés és néha a vérnyomás esése (ez az „anafilaxiás reakció”). Ritkán allergiás reakció lép fel a paliperidon injekció alkalmazását követően, annak ellenére, hogy korábban jól tűrte a szájon át szedett riszperidot vagy szájon át szedett paliperidot.
- szemműtétet terveznek, feltétlenül mondja el szemész orvosának, hogy Ön ezt a gyógyszert kapja. Szürkehélyog (katarakta) szemműtét során, a műtét alatt az írisz (a szem színes része) petyhüdtté válhat („floppy iris szindróma”-nak nevezik), ami szemkárosodáshoz vezethet
- tudomása van arról, hogy az Ön vérében a fertőzés leküzdéséhez szükséges, bizonyos típusú fehérvérsejtek száma veszélyesen alacsony.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő:

**Nagyon gyakori mellékhatás: 10-ből több mint 1 beteget érinthet**

- elalvási és átalvási nehézség.

**Gyakori mellékhatás: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet**

- gyakori meghűléses tünetek, húgyúti fertőzés, influenza-szerű érzés;
- a paliperidon a prolaktinnak nevezett hormon szintjét emelheti (ami lehet, hogy tüneteket okoz, de lehet, hogy nem). Magas prolaktinszint előfordulásakor a tünetek a következők lehetnek: (férfiaknál) emlőduzzanat, a hímvesző merevedése elérésének vagy fenntartásának zavara, vagy egyéb szexuális zavarok, (nőknél) kellemetlen érzés az emlőben, tejszivárgás az emlőből, a menstruációs vérzés elmaradása vagy egyéb ciklusproblémák;
- magas vércukorszint, súlygyarapodás, súlycsökkenés, étvágycsökkenés;
- ingerlékenység, depresszió, szorongás;
- parkinsonizmus: ez az állapot magában foglalhatja a lassú mozgást vagy mozgászavart, az izmok merevségét vagy izomfeszülés érzését (mozgását szaggatottá teszi) és időnként úgy érezheti, hogy mozgása „lefagy” majd újraindul. A parkinsonizmus egyéb jelei még a lassú, csoszogó járás, nyugalmi állapotban jelentkező remegés, fokozott nyáleválasztás és/vagy nyáladás, valamint kifejezés nélküli arc.
- nyugtalanság, álmoság vagy csökkent éberség érzése;
- disztónia: ez az állapot magában foglalja az izmok lassú vagy tartós akaratlan összehúzódását. Mivel ez a test bármely részét érintheti (és rendellenes testtartást eredményezhet), a disztónia gyakran érinti az arcizmokat, beleértve a szem, száj, nyelv vagy állkapocs kóros mozgásait.
- szédülés;
- diszkinézia: ez az állapot magában foglalja az akaratlan izommozgásokat, és magában foglalhat ismétlődő, görcsös vagy vonagló mozgásokat vagy rángatózást;
- remegés (tremor);
- fejfájás;
- szapora szívverés;
- magas vérnyomás;
- köhögés, orrdugulás;
- hasi fájdalom, hányás, hányinger, székrekedés, hasmenés, emésztési zavar, fogfájás;
- emelkedett máj transzamináz értékek a vérben;
- csontfájdalom vagy izomfájdalom, hátfájdalom, ízületi fájdalom;
- a menstruációs ciklus megszűnése;
- láz, gyengeség, fáradtság;
- az injekció beadási helyén kialakuló reakció, beleértve a viszketést, fájdalmat vagy duzzanatot.

### **Nem gyakori mellékhatás: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- tüdőgyulladás, mellkasi fertőzés (hörghurut), légúti fertőzés, arcüreg fertőzés, húgyhólyagfertőzés, fülfertőzés, körömgombásodás, mandulagyulladás, bőrfertőzés;
- a csökkent fehérvérsejtszám a vérben, a fertőzés elleni védekezést segítő fehérvérsejtek számának csökkenése, anémia (vérszegénység);
- allergiás reakció;
- cukorbetegség kialakulása vagy cukorbetegség rosszabbodása, emelkedett inzulinszint a vérben (az inzulin egy hormon, mely a vércukorszintet szabályozza);
- étváagnövekedés;
- alultápláltságot és alacsony testtömeget okozó étvágytalanság;
- emelkedett trigliceridszint (egy vérsír) a vérben, emelkedett koleszterinszint a vérben;
- alvászavar, emelkedett hangulat (mánia), csökkent szexuális érdeklődés, idegesség, rémálmok;
- tardív diszkinézia (az arcon, nyelven vagy a test egyéb részein jelentkező rángatózó vagy görcsös mozgások, melyeket Ön nem tud befolyásolni). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a nyelv, a száj és az arc akaratlan, ritmikus mozgásait tapasztalja. Szükség lehet ennek a gyógyszernek az abbahagyására.
- ájulás, nyugtalan belső kényszer a test egyes részeinek megmozdítására, felálláskor jelentkező szédülés, figyelemzavar, beszédproblémák, érzés elvesztése vagy megváltozása, a bőr csökkent fájdalomérzése és tapintásérzése, a bőr bizsergő, szúró vagy zsibbadó érzése;
- homályos látás, szemfertőzés vagy „piros szem”, száraz szem;
- forgó jellegű szédülés (vertigo), fülcsengés, fülfájdalom;
- megszakadt ingerületvezetés a szív felső és alsó részei között, a szív elektromos ingerületvezetési zavara, a szívére jellemző QT-távolság megnyúlása, felálláskor jelentkező szapora szívverés, lassú szívverés, eltérés a szív működés elektromos vizsgálatakor (elektrokardiogram vagy EKG), pitvarlebegés vagy kalapáló szívdobogásérzés a mellkasban (palpitáció);
- alacsony vérnyomás, felálláskor jelentkező alacsony vérnyomás (következésképpen néhány, ezt a gyógyszert kapó betegnek ájulás, szédülés érzete lehet, vagy hirtelen felálláskor vagy felüléskor elájulhat);
- légszomj, torokfájás, orrvérzés;
- kellemetlen érzés a hasban, gyomorfertőzés vagy bélfertőzés, nyelési nehézség, szájszárazság;
- túlzott bélgázképződés;
- emelkedett gamma-glutamiltranszferáznak (GGT) nevezett májenzimszint a vérben, emelkedett májenzimszintek a vérben;
- csalánkiütés, viszketés, bőrkiütés, hajhullás, ekcéma, száraz bőr, bőrvörösség, faggyúmirigy-gyulladás, tályog a bőr alatt;
- emelkedett kreatinfoszfokináz-szint (CPK) a vérben, egy enzim, amely felszabadulhat izomsérülésnél;
- izomgörcsök, ízületi merevség, izomgyengeség;
- vizeletvisszatartási zavar (inkontinencia), gyakori vizeletürítés, fájdalom vizeletürítéskor;
- merevedési zavar, a magömlés zavara, a menstruációs ciklus elmaradása, vagy egyéb ciklusproblémák (nőknél), férfiaknál emlő kialakulás, szexuális zavar, emlőfájdalom, tejszorgás az emlőkből;
- az arc, száj, szemek vagy ajkak duzzanata, a test, karok vagy lábak duzzanata;
- emelkedett testhőmérséklet;
- az Önre jellemző járás megváltozása;
- mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés a mellkasban, rossz közérzet;
- bőrkeményedés;
- elesés.

### **Ritka mellékhatás: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- szemfertőzés;
- atkák által okozott bőrgyulladás, hámló, viszkető fejbőr vagy bőr;
- megnövekedett eozinofilszám (a fehérvérsejtek egy típusa) a vérben;
- csökkent vérlemezkesszám (a vérzés elállítását segítő sejtek);

- a fej remegése;
- a vizelet mennyiségét szabályozó hormon nem megfelelő kiválasztása;
- cukor a vizeletben;
- nem beállított cukorbetegség életveszélyes szövődményei;
- alacsony vércukorszint;
- nagy mennyiségű vízivás;
- mozdulatlanság vagy a beszéd hiánya ébrenléti állapotban (katatónia);
- zavartság;
- alvajárás;
- érzelemhiány;
- képtelenség az orgazmus elérésére;
- neuroleptikus malignus szindróma (zavartság, a tudatszint csökkenése vagy tudatvesztés, magas láz és súlyos izommerevség), az agyi erek betegségei, beleértve az agy vérellátásának hirtelen megszűnését is (agyi érkatasztrófa, azaz sztrók vagy „mini” sztrók), nem reagálás az ingerekre, tudatvesztés, alacsony tudatszint, görcsrohamok (konvulzió), egyensúlyzavar;
- koordinációs zavar;
- zöld hályog (glaukóma, a szem belső nyomásának megemelkedése);
- szemmozgási problémák, szemforgatás, a szem túlzott fényérzékenysége, fokozott könnyezés, szemvörösség;
- pitvarremegés (egy szívritmuszavar), szabálytalan szívverés;
- vérrögök a tüdőben, amelyek mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okoznak. Ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- a vénákban, különösen a lábakban kialakuló vérrögök (a tünetek közé tartozik a láb duzzanata, fájdalma és vörössége). Ha ezen tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- kipurulás;
- alvás során jelentkező légzési probléma (alvási apnoe);
- pangás a tüdőben, pangás a légutakban;
- szörtyözörejek, sípoló légzés;
- hasnyálmirigy-gyulladás, nyelvduzzanat, székletvisszatartási képtelenség, nagyon kemény széklet;
- bélelzáródás;
- repedezett ajkak;
- gyógyszer okozta bőrkiütés, bőrvastagodás, korpásodás;
- izomrostok szétesése és izomfájdalom (rabdmiolízis);
- ízületi duzzanat;
- vizeletürítési képtelenség;
- kellemetlen érzés az emlőben, emlőmirigyek megnagyobbodása, emlő megnagyobbodás;
- hüvelyváladékozás;
- priapizmus (a hímvessző elhúzódó, fájdalmas merevedése, ami sebészeti beavatkozást igényelhet);
- nagyon alacsony testhőmérséklet, hidegrázás, szomjúságérzet;
- gyógyszermegvonási tünetek;
- fertőzés miatti gennygyülem az injekció beadási helyén, mély bőrfertőzés, ciszta az injekció beadási helyén, véraláfutás az injekció beadási helyén.

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatás: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg**

- a fertőzés leküzdéséhez szükséges bizonyos típusú fehérvérsejtek veszélyesen alacsony száma a vérben;
- súlyos allergiás reakció, melyet láz, szájduzzanat, arcduzzanat, ajakduzzanat vagy nyelvduzzanat, légszomj, viszketés, bőrkiütés és néha vérnyomásesés jellemez;
- veszélyesen nagy mennyiségű víz fogyasztása;
- alvással összefüggő evési zavar;
- nem beállított cukorbetegség következtében fellépő kóma;

- csökkent oxigénszint a test különböző részein (a csökkent véráramlás miatt);
- gyors, felszínes légzés, a légutakba jutó táplálék okozta tüdőgyulladás, hangképzési zavar;
- bélfali izomzat mozgásának hiánya, ami bélelzáródást okoz;
- a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság);
- súlyos vagy életveszélyes bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, mely kezdődhet a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek környékén és a test többi részére terjedhet (Stevens–Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális nekrolízis).
- vizenyővel járó súlyos allergiás reakció, mely érintheti a torkot, és nehézlégzést okozhat;
- bőrelszíneződés;
- rendellenes testtartás;
- olyan újszülötteknél, akiknek az édesanyja paliperidont használt a terhesség alatt, gyógyszer mellékhatások és/vagy elvonási tünetek jelenhetnek meg, mint például ingerlékenység, lassú, vagy hosszantartó izomösszehúzódások, remegés, álmoság, légzési és táplálási problémák;
- a testhőmérséklet csökkenése;
- elhalt bőrsejtek (nekrózis) az injekció beadásának helyén és fekély az injekció beadásának helyén.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Niapelf-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Niapelf?**

A készítmény hatóanyaga a paliperidon.

#### Niapelf 25 mg retard szuszpenziós injekció

39 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### Niapelf 50 mg retard szuszpenziós injekció

78 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### Niapelf 75 mg retard szuszpenziós injekció

117 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

#### Niapelf 100 mg retard szuszpenziós injekció

156 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

### Niapelf 150 mg retard szuszpenziós injekció

234 mg paliperidon-palmitátot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Egyéb összetevők:

poliszorbát 20,  
makrogol,  
citromsav-monohidrát (E-330),  
dinátrium-foszfát,  
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,  
nátrium-hidroxid (E-524) (pH-beállításhoz),  
injekcióhoz való víz.

### **Milyen a Niapelf külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Niapelf fehér vagy törtfehér, retard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.

Minden csomagolás 1 előretöltött fecskendőt és 2 tűt tartalmaz.

A kezelés megkezdésére szolgáló kiszerezés két kezdő adagot tartalmaz: az első csomag az első kezdő adagot, Niapelf 150 mg-ot, a második csomag a második kezdő adagot, Niapelf 100 mg-ot.

Nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalombahozatali engedély jogosultja**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

### **Gyártó**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – Spain

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Strasse 23  
Richrath, Langenfeld (Rheinland)  
40764, Germany

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

### **België/Belgique/Belgien**

Neuraxpharm Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

### **България**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Тел.: +34 93 475 96 00

### **Česká republika**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.  
Tel:+420 739 232 258

### **Danmark**

Neuraxpharm Sweden AB

### **Lietuva**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel:+34 93 475 96 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Neuraxpharm France  
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

### **Magyarország**

Neuraxpharm Hungary Kft.  
Tel.: +36 (30) 542 2071

### **Malta**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

Tel:+34 93 475 96 00

#### **Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

#### **Nederland**

Neuraxpharm Netherlands B.V  
Tel: +31 70 208 5211

#### **Eesti**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel:+34 93 475 96 00

#### **Norge**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

#### **Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

#### **Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel.:+43 2236 320038

#### **España**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Tel: +34 93 475 96 00

#### **Polska**

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 783 423 453

#### **France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

#### **Portugal**

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda  
Tel: +351 910 259 536

#### **Hrvatska**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
T +34 93 602 24 21

#### **România**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.Tel:  
+34 93 475 96 00

#### **Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

#### **Slovenija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.Tel:  
+34 93 475 96 00

#### **Ísland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Sími: +46 (0)8 30 91 41  
(Svíþjóð)

#### **Slovenská republika**

Neuraxpharm Slovakia a.s.  
Tel: +421 255 425 562

#### **Italia**

Neuraxpharm Italy S.p.A.  
Tel: +39 0736 980619

#### **Suomi/Finland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41  
(Ruotsi/Sverige)

#### **Κύπρος**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

#### **Sverige**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 30 91 41

#### **Latvija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Neuraxpharm Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

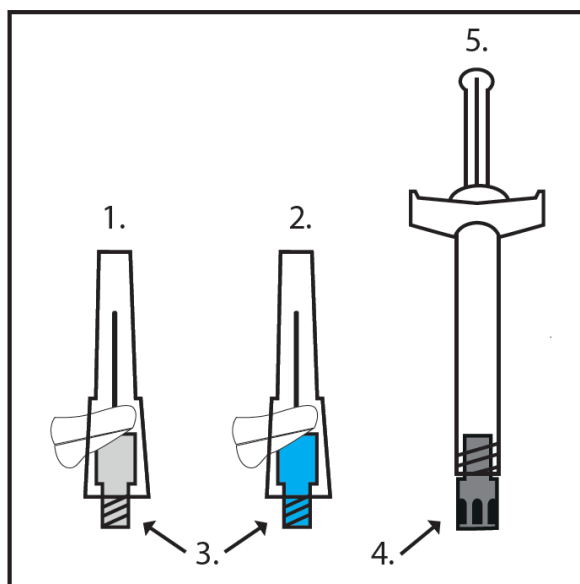
**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak, azokat az orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek el kell olvasniuk a teljes alkalmazási előírással együtt.**

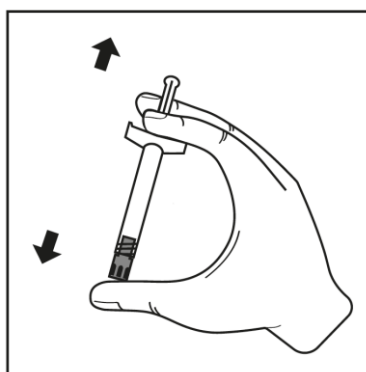
A retard szuszpenziós injekció csak egyszer alkalmazható. Alkalmazás előtt ellenőrizze, hogy tartalmaz-e idegen részecskéket. Ne használja, ha a fecskendő nem mentes az idegen részecskéktől.

A készlet egy előretöltött fecskendőt és 2 intramuscularis injekció beadására szolgáló 22G×1 1/2" (38,1 mm×0,72 mm) és 23G×1" (25,4 mm × 0,64 mm) méretű injekciós tűt tartalmaz. A Niapelf a kezelés megkezdésére szolgáló készletben is beszerezhető, amely két előretöltött fecskendőt (150 mg + 100 mg) és további 2 injekciós tűt tartalmaz.



- 1. 22G×1 1/2" (**Szürke** csatlakozó)
- 2. 23G×1" (**Kék** csatlakozó)
- 3. Csatlakozó
- 4. Védőkupak
- 5. Előretöltött fecskendő

1. Rázza a fecskendőt erősen minimum 10 másodpercig, hogy homogén szuszpenzió alakuljon ki.



2. Válassza ki a megfelelő tűt.

Az első kezdő Niapelf adagot (150 mg) az első napon (1. nap) a Deltaizomba kell adni a DELTA injekcióhoz való injekciós tű használatával. A második kezdő Niapelf adagot



(100 mg) egy héttel később (8. nap) szintén a Deltaizomba kell adni a DELTA injekcióhoz való injekciós tű használatával.

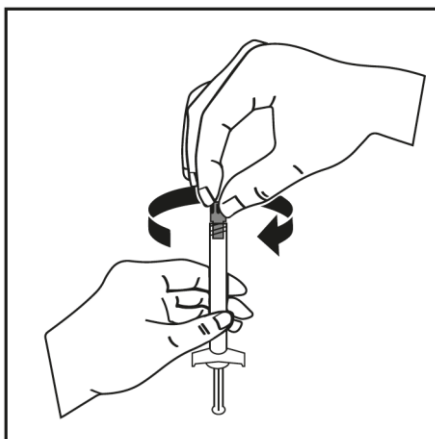
Ha a beteget riszperidon retard injekcióról állítják át Niapelf-re, akkor a következő injekció beadási idejekor az első Niapelf injekció (25 mg és 150 mg között) a DELTA vagy a GLUTEÁLIS izomba adható, az injekció beadási helyének megfelelő injekciós tű használatával.

Ezután a havi fenntartó injekciókat a DELTA vagy a GLUTEÁLIS izomba adhatják az injekció beadási helyének megfelelő injekciós tű használatával.

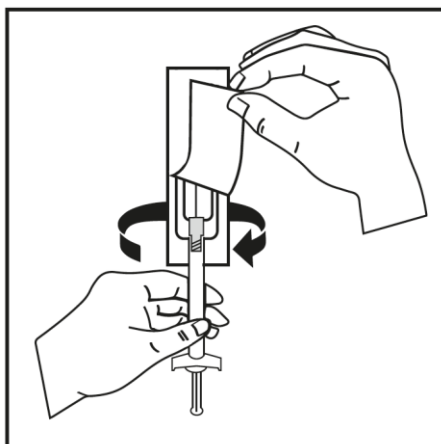
A deltaizomba beadandó injekcióhoz, ha a beteg testtömege kisebb mint 90 kg, használja a **23G×1"** (25,4 mm×0,64 mm) méretű injekciós tűt (tű **kék** színű csatlakozóval); ha a beteg testtömege eléri a 90 kg-ot vagy annál nagyobb, használja a **22G×1 ½"** (38,1 mm×0,72 mm) méretű injekciós tűt (tű **szürke** színű csatlakozóval).

A gluteális izomba beadandó injekcióhoz, használja a **22G×1 ½"** (38,1 mm×0,72 mm) méretű injekciós tűt (tű **szürke** színű csatlakozóval).

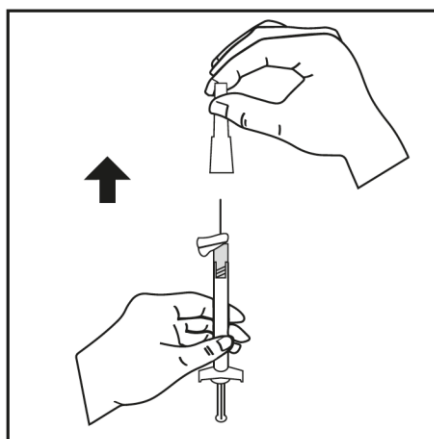
3. Tartsa a fecskendőt felfelé, egy csavaró mozdulattal távolítsa el a gumi védőkupakot.



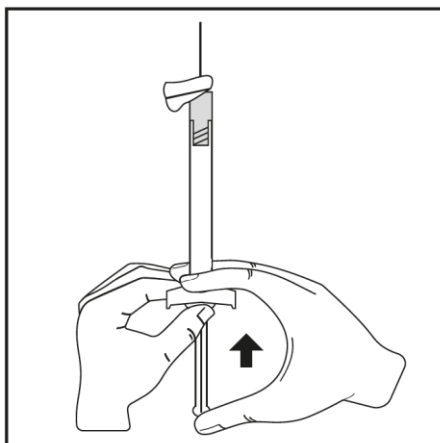
4. Húzza le félig az injekciós tű védő fóliát. Fogja meg a tűvédő hüvelyt a védőfólián keresztül. Csatlakoztassa a biztonsági tűt a fecskendő luer csatlakozójához egy óramutató járásának megfelelő, könnyed, csavaró mozdulattal.



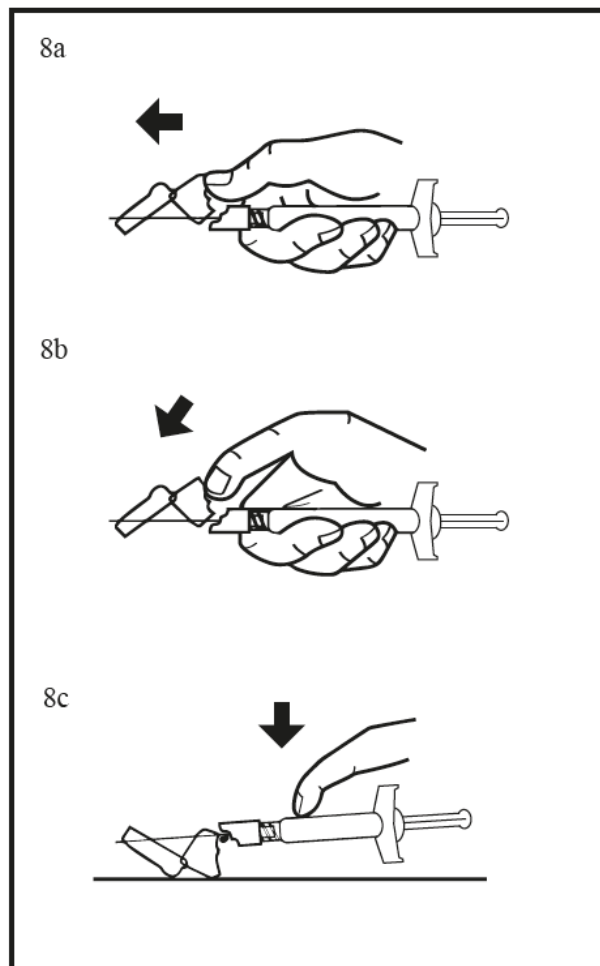
5. Egy határozott mozdulattal húzza le a tűről a tűvédő hüvelyt. Ne forgassa a hüvelyt, nehogy a Luer-csatlakozás meglazuljon.



6. A légtelenítéshez tartsa a fecskendőt tűvel felfelé. A dugattyú óvatos benyomásával távolítsa el a levegőt a fecskendő belsejéből.



7. A fecskendő teljes tartalmát intramuscularisan adja be a betegnek a kiválasztott delta- vagy gluteális izomba. **Tilos intravaszkulárisan vagy szubkután beadni!**
8. Az injekció beadását követően a tűvédő rendszer aktiválása céljából használja egyik kezének hüvelykujját vagy más ujját (8a, 8b) vagy egy lapos felületet (8c). A rendszer teljes aktiválódását kattanás jelzi. A fecskendőt és a tűt az előírások szerint semmisítse meg.



Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.