

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, ki ustreza 25 mg paliperidona.

50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, ki ustreza 50 mg paliperidona.

75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, ki ustreza 75 mg paliperidona.

100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, ki ustreza 100 mg paliperidona.

150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, ki ustreza 150 mg paliperidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Suspenzija je bela do sivkastobela. Vrednost pH suspenzije je nevtralna (približno 7,0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Niapelf je indicirano za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom.

Pri določenih bolnikih s shizofrenijo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali risperidonom, lahko zdravilo Niapelf uporabljamo brez predhodne stabilizacije s peroralnim zdravilom, če so psihotični simptomi blagi do zmerni in je potrebno zdravljenje z dolgodelujočim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno je, da se paliperidon uvede s prvim začetnim odmerkom 150 mg (1. dan zdravljenja) in drugim začetnim odmerkom 100 mg (8. dan zdravljenja). Oba odmerka je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Tretji odmerek (mesečni vzdrževalni odmerek) je treba injicirati en mesec po drugem začetnem odmerku. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 75 mg; nekaterim bolnikom koristijo manjši ali večji odmerki, ki so v priporočenem razponu odmerkov od 25 do 150 mg. Odmerek je odvisen od prenašanja zdravila in/ali učinkovitosti pri posameznem bolniku. Bolniki s prekomerno telesno maso bodo morda potrebovali odmerke v zgornjem delu razpona (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku lahko mesečni vzdrževalni odmerek injiciramo v deltoidno ali glutealno mišico.

Vzdrževalni odmerek se lahko prilagaja mesečno. Pri prilagajanju odmerka je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila Niapelf (glejte poglavje 5.2), saj se celotni učinek vzdrževalnih odmerkov lahko razvije šele po več mesecih.

Prehod s peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem ali peroralnega risperidona na zdravilo Niapelf

Zdravilo Niapelf je treba uvesti, kot je opisano zgoraj, na začetku poglavja 4.2. Bolniki, ki so bili predhodno stabilizirani z različnimi odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem, lahko z mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem z injekcijo zdravila Niapelf dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja. Vzdrževalni odmerki zdravila Niapelf, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja, so:

Odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem in zdravila Niapelf, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, med vzdrževalnim zdravljenjem	
Predhodni odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem	Injicirano zdravilo Niapelf
3 mg na dan	25-50 mg na mesec
6 mg na dan	75 mg na mesec
9 mg na dan	100 mg na mesec
12 mg na dan	150 mg na mesec

Predhodno zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali peroralnim risperidonom lahko prekinemo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Niapelf. Nekaterim bolnikom lahko koristi postopna prekinitiv. Pri nekaterih bolnikih, ki preidejo z večjih odmerkov peroralnega paliperidona (tj. 9-12 mg na dan) na injiciranje zdravila Niapelf v glutealno mišico, lahko pride v prvih 6 mesecih po menjavi do manjše plazemske izpostavljenosti. Zato bi lahko zdravilo prvih 6 mesecev injicirali tudi v deltoidno mišico.

Prehod z dolgodelujoče injekcije risperidona na zdravilo Niapelf

Kadar preidemo z dolgodelujoče injekcije risperidona, zdravljenje z zdravilom Niapelf bolniku uvedemo ob naslednjem načrtovanem injiciranju. Potem je treba nadaljevati z injiciranjem zdravila Niapelf v mesečnih presledkih. Enotedensko uvajalno odmerjanje (intramuskularni injekciji ob dnevih 1 in 8), kot je opisano v poglavju 4.2, ni potrebno. Bolniki, predhodno stabilizirani na različnih odmerkih dolgodelujoče injekcije risperidona, lahko med vzdrževalnim zdravljenjem z mesečnimi odmerki zdravila Niapelf dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, pri čemer je treba upoštevati naslednje:

Odmerki dolgodelujočega injiciranega risperidona in zdravila Niapelf, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja

Predhodni odmerek injiciranega dolgodelujočega risperidona	Injicirano zdravilo Niapelf
25 mg vsaka 2 tedna	50 mg na mesec
37,5 mg vsaka 2 tedna	75 mg na mesec
50 mg vsaka 2 tedna	100 mg na mesec

Zdravljenje z antipsihotičnim zdravilom je treba prekiniti skladno z navodilom za predpisovanje zadevnega zdravila. Če prekinemo zdravljenje z zdravilom Niapelf, je treba upoštevati njegovo podaljšano sproščanje. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju z zdravilom proti ekstrapiramidnim simptomom je treba redno oceniti.

Izpuščeni odmerki*Preprečevanje izpuščenih odmerkov*

Priporočeno je, da se drugi uvajalni odmerek zdravila Niapelf injicira en teden po prvem odmerku. Da preprečite izpuščanje odmerka, lahko bolnikom drugi odmerek injicirate tudi 4 dni pred tedenskim časovnim rokom (8. dan) ali 4 dni po njem. Prav tako se priporoča, da se tretji odmerek in vsi nadaljnji odmerki ki sledijo uvajanju, injicirajo enkrat na mesec. Da preprečite izpuščanje mesečnega odmerka, lahko zdravilo injicirate do 7 dni pred mesečnim časovnim rokom ali 7 dni po njem.

Če se zamudi ciljni datum za drugo injiciranje zdravila Niapelf (8. dan \pm 4 dni), je priporočeno ponovno uvajanje odvisno od časa, ki je pretekel od prvega injiciranja.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (< 4 tedne od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja preteklo manj kot 4 tedne, je treba bolniku čim prej injicirati drugi 100-mg odmerek v deltoidno mišico. Tretje injiciranje zdravila Niapelf v odmerku 75 mg v deltoidno ali glutealno mišico je treba opraviti 5 tednov po prvem injiciranju (ne glede na čas drugega injiciranja). Potem sledi normalni mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 mg do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (4-7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Niapelf preteklo od 4 do 7 tednov, nadaljujte odmerjanje z dvema injiciranjema 100 mg na naslednji način:

1. čim prej injiciranje v deltoidno mišico,
2. ponovno injiciranje v deltoidno mišico po enem tednu,
3. vzpostavite normalen mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (> 7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Niapelf preteklo več kot 7 tednov, odmerjanje začnite tako, kot je opisano za prvo začetno uvajanje zdravila Niapelf.

Izpuščen mesečni vzdrževalni odmerek (od 1 meseca do 6 tednov)

Po uvajanju je priporočeno enkrat mesečno injiciranje zdravila Niapelf. Če je od zadnjega injiciranja preteklo manj kot 6 tednov, je treba zadnji uporabljeni odmerek injicirati čim prej, nato pa zdravilo injicirati v mesečnih presledkih.

Izpuščen mesečni vzdrževalni odmerek (> 6 tednov do 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Niapelf preteklo več kot 6 tednov, se priporoča:

Za bolnike, stabilizirane z odmerki od 25 do 100 mg

1. čim prejšnje injiciranje v deltoidno mišico z enakim odmerkom, kot je bil predhodno uporabljen za stabilizacijo bolnika,
2. drugo injiciranje v deltoidno mišico (enak odmerek) po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 mg do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Za bolnike, stabilizirane z odmerkom 150 mg

1. čim prejšnje injiciranje odmerka 100 mg v deltoidno mišico,
2. drugo injiciranje 100 mg v deltoidno mišico po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 mg do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščeni mesečni vzdrževalni odmerki (> 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Niapelf preteklo več kot 6 mesecev, odmerjanje začnite tako, kot je zgoraj opisano za prvo uvajanje zdravila Niapelf.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starejših od 65 let niso dokazali.

Priporočeno odmerjanje paliperidona pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je enako kot pri mlajših odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Ker imajo lahko starejši bolniki poslabšano delovanje ledvic, bo morda treba prilagoditi odmerek (za priporočeno odmerjanje pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic glejte *Okvara ledvic* spodaj).

Okvara ledvic

Paliperidona niso sistematično preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) se priporoča uvajanje paliperidona z odmerkoma 100 mg na prvi dan zdravljenja in 75 mg po enem tednu. Oba odmerka se injicirata v deltoidno mišico. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 50 mg, njegov razpon pa je lahko od 25 do 100 mg, kar je odvisno od bolnikovega prenašanja in/ali učinkovitosti zdravila.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ne priporočamo uporabe paliperidona (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Na podlagi izkušenj s peroralnim paliperidonom pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Ker paliperidona niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost paliperidona pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Niapelf je namenjeno samo intramuskularni uporabi. Ne sme se ga injicirati po kateri koli drugi poti. Injicirati ga je treba počasi, globoko v deltoidno ali glutealno mišico. Vsako injiciranje mora opraviti zdravstveni delavec. Opravi naj se kot enkratno injiciranje. Odmerka se ne sme dajati v ločenih injiciranjih.

Odmerka na prvi in osmi dan je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku se lahko mesečni vzdrževalni odmerek daje v deltoidno ali glutealno mišico. Če se pojavi bolečina na mestu injiciranja, ki jo bolnik slabo prenaša, je treba pretehtati možnost prehoda z glutealne na deltoidno mišico (in obratno) (glejte poglavje 4.8). Prav tako je priporočljivo izmenično injiciranje v levo in desno stran (glejte spodaj).

Za navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom Niapelf glejte navodilo za uporabo (informacije za zdravstveno osebje).

Injiciranje v deltoidno mišico

Priporočeno velikost igle za uvajalno in vzdrževalno injiciranje paliperidona v deltoidno mišico se določi glede na bolnikovo telesno maso. Pri bolnikih ≥ 90 kg se priporoča iglo dolgo 38,1 mm in široko 0,72 mm (1½ palca, velikost 22G). Pri bolnikih < 90 kg se priporoča iglo dolgo 25,4 mm in široko 0,64 mm (1 palec, velikost 23G). Pri injiciranju v deltoidno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno deltoidno mišico.

Injiciranje v glutealno mišico

Priporočena velikost igle za vzdrževalno injiciranje paliperidona v glutealno mišico je 38,1 mm x 0,72 mm (1½ palca, velikost 22G). Zdravilo je treba injicirati v zgornji zunanji kvadrant glutealnega območja. Pri injiciranju v glutealno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno glutealno mišico.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, risperidon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri bolnikih v akutno agitiranem ali zelo psihotičnem stanju

Paliperidona se ne sme uporabljati, kadar je potreben takojšen nadzor simptomov pri akutno agitiranih ali zelo psihotičnih bolnikih.

Interval QT

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

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so, da se pri uporabi paliperidona lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in povišane ravni kreatinin-fosfokinaze v serumu. Dodatna klinična znaka sta lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na NMS, je treba paliperidon ukiniti.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

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

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

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Pri uporabi paliperidona, so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. O agranulocitozi, so v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, poročali zelo redko ($< 1/10.000$ bolnikov). Bolnike, ki so že imeli klinično pomembno majhno število levkocitov (WBC) ali z zdravilom izzvano levkopenijo/nevtropenijo je treba skrbno spremljati prve mesece zdravljenja. Ob pojavu prvih znakov klinično pomembnega zmanjšanja števila levkocitov in odsotnosti drugih vzročnih dejavnikov, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja s paliperidonom. Pri bolnikih s klinično pomembno nevtropenijo je treba skrbno spremljati pojav povišane telesne temperature ali drugih simptomov in znakov okužbe in jih zdraviti takoj, ko se pojavijo. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev $< 1 \times 10^9/l$) je potrebno zdravljenje s paliperidonom ukiniti in spremljati število levkocitov do normalizacije.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktičnih reakcij (glejte poglavji 4.1 in 4.8).

Če se pojavijo preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje s paliperidonom ukiniti in uvesti klinično primerne splošne podpirne ukrepe, bolnike pa skrbno spremljati dokler znaki in simptomi ne izzvenijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni, vključno z diabetično komo in ketoacidozo. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, ki prejemajo paliperidon, je treba spremljati glede simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo glede poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi.

Povečanje telesne mase

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

Uporaba pri bolnikih s tumorji, odvisnimi od prolaktina

Študije tkivnih kultur so pokazale, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v tumorjih dojke pri ljudeh. Čeprav v kliničnih in epidemioloških študijah do zdaj niso ugotovili jasne povezave z uporabo antipsihotikov, se pri bolnikih z ustrezno anamnezo priporoča previdnost. Pri bolnikih z že obstoječim tumorjem, ki bi lahko bil odvisen od prolaktina je treba paliperidon uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa. Na podlagi zbranih podatkov iz treh s placebom nadzorovanih, šest-tedenskih, preskušanj s stalnimi odmerki (3, 6, 9 in 12 mg) peroralnega paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je o ortostatski hipotenziji poročalo 2,5% preiskovancev, ki so se zdravili s peroralnim paliperidonom, v primerjavi z 0,8% preiskovancev, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (npr. srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom ali ishemijo, motnjami prevajanja), možganskožilnimi boleznimi ali stanji, zaradi katerih ima bolnik povečano tveganje za hipotenzijo (npr. dehidracija in hipovolemija), je treba paliperidon uporabljati previdno.

Epileptični napadi

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so koncentracije paliperidona v plazmi povečane, zato se pri bolnikih z blago okvaro ledvic priporoča prilagoditev odmerka. Uporaba paliperidona pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni (razred C po Child-Pughovi lestvici). Če paliperidon uporabljamo pri takih bolnikih, je potrebna previdnost.

Starejši bolniki z demenco

Paliperidona niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap je treba paliperidon uporabljati previdno.

Spodaj navedene izkušnje z risperidonom veljajo tudi za paliperidon.

Celokupna smrtnost

V metaanalizi 17 nadzorovanih kliničnih preskušanj so pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z drugimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom, olanzapinom in kvetiapiinom, ugotovili povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Pri tistih, ki so jih zdravili z risperidonom, je bila smrtnost 4%, v primerjavi s 3,1% pri placebu.

Možganskožilni neželeni učinki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih populacije z demenco, zdravljene z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom, so opazili približno 3-krat povečanje tveganja za možganskožilne neželene učinke. Mehanizem nastanka tega povečanega tveganja ni znan.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja paliperidona bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevimimi telesci (DLB), ker imata lahko obe skupini povečano tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in tudi povečano občutljivost na antipsihotike. Poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko znaki povečane občutljivosti vključujejo tudi zmedenost, otopelost in nestabilno držo s pogostimi padci.

Priapizem

Poročali so, da antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa (vključno z risperidonom) povzročajo priapizem. O pojavu priapizma so poročali tudi v obdobju trženja peroralnega paliperidona. Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če priapizem ne izveni v 4 urah.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo motenje sposobnosti telesa za zniževanje temperature telesnega jedra. Pri predpisovanju paliperidona bolnikom, ki se lahko znajdejo v okoliščinah, ko se poviša temperatura jedra, npr. naporna telesna vadba, izpostavljenost skrajni vročini, sočasno jemanje zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidracija, svetujemo ustrezno oskrbo.

Venski trombembolizem

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

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah paliperidona so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja nekaterih zdravil ali stanj, kot so ileus, Reyev sindrom in možganski tumor.

Injiciranje

Pazimo, da paliperidona pomotoma ne injiciramo v krvno žilo. Sindrom ohlapne šarenice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, kakršen je tudi paliperidon (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS- intraoperative floppy iris syndrome).

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

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri predpisovanju paliperidona sočasno z zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT, npr. antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), nekateri antihistaminiki, nekateri drugi antipsihotiki in nekateri antimalariki (npr. meflokin), je potrebna previdnost. Ta seznam je okviren in ne vsebuje vseh učinkovin.

Možnost, da bo zdravilo Niapelf vplivalo na druga zdravila

Ni pričakovati, da bi paliperidon povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo preko citokroma P-450.

Ker paliperidon primarno deluje na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8), je treba paliperidon uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki tudi delujejo na osrednje živčevje, kot so anksiolitiki, večina antipsihotikov, uspavala, opioidi in podobno, ali z alkoholom.

Paliperidon ima lahko antagonističen učinek na levodopo in druge agoniste dopamina. Če je ta kombinacija, predvsem v zadnjem stadiju Parkinsonove bolezni, vseeno potrebna, je treba predpisati najmanjši učinkoviti odmerek vsakega od teh zdravil.

Paliperidon lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), zato je pri sočasni uporabi paliperidona in drugih zdravil z enakim delovanjem, kot so drugi antipsihotiki, triciklični antidepresivi, mogoče opaziti aditivni učinek.

Če se paliperidon uporablja sočasno z zdravili, ki znižajo prag za epileptične napade (ko so fenotiazini ali butirofenoni, triciklični antidepresivi ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), tramadol meflokin itd.), je potrebna previdnost.

Sočasna peroralna uporaba tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem v stanju dinamičnega ravnovesja (12 mg na dan) in tablet natrijevega valproata/valprojske kisline (divalproeks) s podaljšanim sproščanjem (500 mg do 2000 mg enkrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko valproata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Študij medsebojnega delovanja paliperidona in litija niso izvedli, vendar ni verjetno, da bo prišlo do farmakokinetične interakcije.

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na zdravilo Niapelf

Študije *in vitro* kažejo, da sta encima CYP2D6 in CYP3A4 minimalno vključena v presnovo paliperidona, vendar ni *in vitro* in *in vivo* znakov, da imata ta dva izoencima pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Pri sočasni uporabi peroralnega paliperidona in paroksetina, močnega zaviralca encima CYP2D6, ni bilo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko paliperidona.

Sočasna peroralna uporaba paliperidona s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan in 200 mg karbamazepina dvakrat na dan je zmanjšala povprečne vrednosti C_{max} in AUC paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 37%. To zmanjšanje je, v veliki meri, povzročeno s 35% povečanjem ledvičnega očistka paliperidona, verjetno zaradi indukcije ledvičnega P-gp s karbamazepinom. Majhno zmanjšanje količine učinkovine, ki se izloči nespremenjena z urinom, kaže da ima sočasno jemanje s karbamazepinom majhen učinek na metabolizem preko CYP ali biološko uporabnost paliperidona. Pri večjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje zmanjšanje koncentracij paliperidona v plazmi. Ob uvajanju karbamazepina je treba odmerek paliperidona ponovno oceniti in ga po potrebi povečati. Ob prekinitvi karbamazepina je treba odmerek paliperidona ponovno oceniti in po potrebi zmanjšati.

Sočasna peroralna uporaba enkratnega 12 mg odmerka paliperidona s podaljšanim sproščanjem in tablet natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem (dve tableti po 500 mg enkrat na dan) je za približno 50% povečala vrednosti C_{max} in AUC paliperidona, kar je verjetno posledica povečane absorpcije. Ker niso opazili nobenega učinka na sistemski očistek, ne pričakujejo klinično pomembne interakcije med tabletami natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem in intramuskularno injiciranim paliperidonom. Te interakcije s paliperidonom niso preučevali.

Sočasna uporaba zdravila Niapelf in risperidona ali peroralnega paliperidona
Paliperidon je glavni aktivni presnovek risperidona, zato je pri daljši sočasni uporabi paliperidona in risperidona ali peroralnega paliperidona potrebna previdnost. Podatki o varnosti sočasne uporabe paliperidona in drugih antipsihotikov so omejeni.

Sočasna uporaba zdravila Niapelf in psihostimulansov

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi paliperidona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov. V študijah na živalih intramuskularno injicirani paliperidonijev palmitat in peroralni paliperidon nista bila teratogena, opazili pa so druge vrste škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni paliperidonu, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno spremljati. Paliperidona se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno.

Dojenje

Paliperidon se izloča v materino mleko v tolikšni meri, da bi verjetno vplival na dojenega otroka če bi doječa mati jemala terapevtske odmerke zdravila. Med dojenjem se paliperidona ne sme jemati.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Paliperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega delovanja na živčevje in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti za paliperidon.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so bili nespečnost, glavobol, anksioznost, okužba zgornjih dihal, reakcija na mestu injiciranja, parkinsonizem, povečana telesna masa, akatizija, agitacija, sedacija/somnolenca, navzea, obstipacija, omotica, mišično-skeletna bolečina, tahikardija, tremor, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, utrujenost in distonija. Kaže, da so akatizija in sedacija/somnolenca odvisni od odmerka.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

O pogostnosti naslednjih neželenih učinkov paliperidona so poročali v kliničnih preskušanjih paliperidonijevega palmitata. Pri navajanju pogostnosti neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi in pogostnosti: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), *zelo redki* ($< 1/10\,000$) in *neznana pogostnost* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki zdravila				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznanaa pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, okužba sečil, gripa	pljučnica, bronhitis, okužba dihal, sinuzitis, cistitis, okužba ušesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, podkožni absces	okužba očesa, akarodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			zmanjšano število levkocitov, anemija	nevtropenija, trombocitopenija, povečano število eozinofilcev	agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		anafilaški reakcija
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^b		motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^d , hiperinsulinemija, povečan apetit, anoreksija, povečana koncentracija trigliceridov v krvi, povečana koncentracija holesterola v krvi	diabetična ketoacidoza ^e , hipoglikemija, polidipsija	zadrževanje vode
Psihiatrične motnje	nespečnost ^e	agitacija, depresija, anksioznost	motnje spanja, manija, zmanjšan libido, nervoznost, nočne more	katatonija, stanje zmedenosti, somnambulizem, čustvena otopelost, anorgazmija	s spanjem povezane motnje hranjenja

Bolezni živčevja		parkinsonizem ^c , akatizija ^c , sedacija/somnolenca, distonija ^c , omotica, diskinezija ^c , tremor, glavobol	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrijska, disgevrzija, hipestezija, parestezija	nevroleptični maligni sindrom, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^c , motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, tresenje glave	diabetična koma
Očesne bolezni			zamegljen vid, konjunktivitis, suhe oči	glavkom, motnja premikanja oči, obračanje oči, fotofobija, povečano solzenje, očesna hiperemija	sindrom ohlapne šarenice (medoperativni)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	pljučna embolija, venska tromboza, vročinski oblivi	ishemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, kongestija nosne sluznice	dispneja, faringolaringealna bolečina, epistaksa	sindrom apneje v spanju, pljučna kongestija, kongestija dihalnih poti, piki v pljučih, piskajoče dihanje	hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, disfonija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, obstipacija, driska, dispepsija, zobobol	nelagodje v trebuhu, gastroenteritis, disfagija, suha usta, flatulenca	pankreatitis, zapora črevesa, otečen jezik, inkontinenca blata, fekalom, heilitis	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana koncentracija transaminaz,	povečana koncentracija gama-glutamil transferaze, povečane koncentracije jetrnih encimov		zlatenica

Bolezni kože in podkožja			urtikarija, srbenje, izpuščaj, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	medikamentozni izpuščaj, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, prhljaj	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, sprememba barve kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgijska	povečana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi, mišični krči, otrdelost sklepov, šibkost mišic	rabdiomioliza, otekanje sklepov	nenormalna telesna drža
Bolezni sečil			inkontinenca urina, polakisurija, disurija	zastoj urina	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja	erektalna disfunkcija, motnje ejakulacije, menstrualne motnje ^e , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečine v dojkah	priapizem, neprijeten občutek v dojkah, nabreklost dojk, povečanje dojk, izcedek iz nožnice	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja	edem obraza, edem ^e , povišana telesna temperatura, nenormalna drža, bolečina v prsnem košu, neprijeten občutek v prsnem košu, splošno slabo počutje, induracija	hipotermija, mraženje, žeja, sindrom odtegnitve zdravila, absces na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja, cista na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja	znižana telesna temperatura, nekroza na mestu injiciranja, razjeda na mestu injiciranja
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci		

^a V kliničnih preskušanjih s paliperidonijevim palmitatom neželenih učinkov niso opazili, zato je njihova pogostnost opredeljena kot "neznana". Izhajajo iz spontanih poročil v obdobju trženja zdravila in njihove pogostnosti ni mogoče določiti, ali iz podatkov kliničnih preskušanj in/ali poročil v obdobju trženja zdravila z risperidonom (katera koli oblika) ali peroralnim paliperidonom.

^b Glejte 'hiperprolaktinemija' spodaj.

^c Glejte 'ekstrapiramidni simptomi' spodaj.

^d V s placebom nadzorovanih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonom poročali o sladkorni bolezni pri 0,32% bolnikov v primerjavi s 0,39% bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V kliničnih preskušanjih je bila skupna pojavnost pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonijevim palmitatom 0,65%.

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

Neželeni učinki, opaženi pri zdravilih z risperidonom

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralne oblike in injekcije) povezana.

Opis izbranih neželenih učinkov

Anafilaktična reakcija

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije po injekciji zdravila paliperidona (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogosteje poročani neželeni učinek, povezan z mestom injiciranja, je bila bolečina. Večina teh reakcij je bila blaga do zmerna. V vseh študijah faze 2 in 3 s paliperidonom se je pogostnost in intenzivnost bolečine na mestu injiciranja, ki so jo ocenjevali z vizualno analogno skalo (VAS), sčasoma zmanjšala. Injiciranje v deltoidno mišico so bolniki ocenili kot nekoliko bolj boleče od injiciranja v glutealno mišico. Ostale reakcije na mestu injiciranja, ki so vključevale induracijo (pogosta), srbenje (občasno) in noduluse (redki), so bile večinoma blage.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

EPS so vključevali združeno analizo naslednjih terminov: parkinsonizem (vključuje prekomerno izločanje sline, otrdelost mišic in skeleta, parkinsonizem, slinjenje, rigidnost zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni gabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju); akatizija (vključuje akatizijo, nemir, hiperkinezijo, sindrom nemirnih nog); diskinezija (vključuje diskinezijo, trzanje mišic, horeoatetozo, atetozo, in mioklonus); distonija (vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nenadzorovano krčenje mišic, krčenje mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, obrazne krče, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealne krče, plevrototonus, krč jezika in trizmus) in tremor. Potrebno je opozoriti, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Povečanje telesne mase

V 13-tedenski študiji, s 150 mg uvajalnim odmerkom, so pri deležu preiskovancev z nenormalnim povečanjem telesne mase $\geq 7\%$ opazili z odmerkom povezan trend. Incidenca povečanja telesne mase v skupini, ki je prejemale placebo je bila 5% ter 6, 8 in 13% v skupinah, ki so prejemale paliperidon v odmerku 25 mg, 100 mg oziroma 150 mg.

Med 33-tedenskim odprtim prehodnim/vzdrževalnim obdobjem preskušanja dolgotrajnega preprečevanja ponovitve bolezni je to merilo doseglo 12% preiskovancev, ki so jih zdravili s paliperidonom (povečanje telesne mase za $\square \geq 7\%$ od dvojno slepe faze do zaključka); povprečna sprememba telesne mase (standardni odklon) od začetka odprte faze je bila +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

V kliničnih preskušanjih so pri preiskovancih obeh spolov opazili povečanje mediane vrednosti serumskega prolaktina pri zdravljenju s paliperidonom. O neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (amenoreja, galaktoreja, motnje menstruacije, ginekomastija) pa so poročali pri skupaj < 1% preiskovancev.

Učinki pri skupini zdravil

Pri uporabi antipsihotikov lahko pride do podaljšanja intervala QT, ventrikularnih aritmij (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in polimorfne ventrikularne tahikardije (torsade de pointes).

Pri antipsihotikih so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze (neznana pogostnost).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno lahko pričakujemo znake in simptome, ki so posledica prekomernih farmakoloških učinkov paliperidona, to so zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija, podaljšanje intervala QT in ekstrapiramidni simptomi. Pri enem bolniku, ki je vzel prevelik odmerek peroralnega paliperidona, so poročali o tahikardiji torsade de pointes in ventrikularni fibrilaciji. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik hkrati zaužil več zdravil.

Ravnanje

Pri oceni potrebe po zdravljenju in bolnikovega okrevanja je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila in dolg razpolovni čas paliperidona. Specifičnega antidota za paliperidon ni. Uvesti je treba splošne podporne ukrepe. Vzpostaviti in vzdrževati je treba prehodno dihalno pot ter zagotoviti zadostno oksigenacijo in ventilacijo.

Takoj je treba začeti s spremljanjem srca in ožilja, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje zaradi morebitnih aritmij. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če so ekstrapiramidni simptomi hudi, je treba uporabiti antiholinergik. S pozornim nadziranjem in spremljanjem je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX13 Paliperidon vsebuje racemat (+) in (-) paliperidona.

Mehanizem delovanja

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

Paliperidon se ne veže na holinergične receptorje. Čeprav je paliperidon močan antagonist D₂ in menijo, da tako ublaži pozitivne simptome shizofrenije, v primerjavi s klasičnimi nevroleptiki povzroči manj katepsije in manj oslabi motorično funkcijo. Dominantni antagonizem serotonina v osrednjem živčevju lahko zmanjša nagnjenost paliperidona k povzročanju ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost

Akutno zdravljenje shizofrenije

Učinkovitost paliperidona pri zdravljenju akutne shizofrenije so ugotavljali v štirih (eni 9-tedenski in treh 13-tedenskih) kratkotrajnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah s fiksnim odmerkom pri hospitaliziranih odraslih bolnikih z akutnim relapsom, ki so ustrezali merilom za shizofrenijo DSM-IV. V teh študijah so fiksne odmerke paliperidona dajali 1., 8. in 36. dan v devettedenski študiji, v 13-tedenskih pa še 64. dan. Med akutnim zdravljenjem shizofrenije s paliperidonom ni bilo treba dodajati drugih peroralnih antipsihotikov. Primarni končni cilj učinkovitosti je bil skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov (PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale), kot je prikazano v spodnji preglednici.

Lestvica PANSS je validiran vprašalnik z več postavkami, sestavljen iz petih dejavnikov za ocenjevanje pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/razburjenja in tesnobe/depresije. Funkcioniranje bolnikov so ocenjevali z lestvico za oceno osebnostnega in socialnega delovanja (PSP - Personal and Social Performance). PSP je validirana lestvica, ki jo izpolni zdravnik, meri pa osebno in socialno delovanje na štirih področjih: družbeno koristne dejavnosti (delo in študij), osebna in družbena razmerja, samooskrba ter moteče in agresivno vedenje.

V 13-tedenski študiji (n = 636) so primerjali tri fiksne odmerke paliperidona (uvajalno injiciranje 150 mg v deltoidno mišico, ki so mu sledili trije odmerki, injicirani v glutealno ali deltoidno mišico po 25 mg/4 tedne, 100 mg/4 tedne ali 150 mg/4 tedne) s placebom. Vsi trije odmerki paliperidona so bili učinkovitejši od placeba pri izboljševanju skupne vrednosti lestvice PANSS. V tej študiji so v skupinah, ki so ju zdravili s 100 mg/4 tedne in 150 mg/4 tedne dokazali statistično pomembno superiornost rezultata PSP v primerjavi s placebom, pri skupini, ki so jo zdravili s 25 mg/4 tedne pa ne. Ti rezultati podpirajo učinkovitost med celotnim trajanjem zdravljenja in vrednosti lestvice PANSS, ki so jo opazili že 4. dan, pri čemer sta se v skupinah, ki sta prejemale 25 in 150 mg paliperidona, do osmega dneva pomembno razlikovala od placeba.

Druge študije so pokazale statistično pomembne rezultate v korist paliperidona, razen v eni študiji pri odmerku 50 mg (glejte spodnjo preglednico).

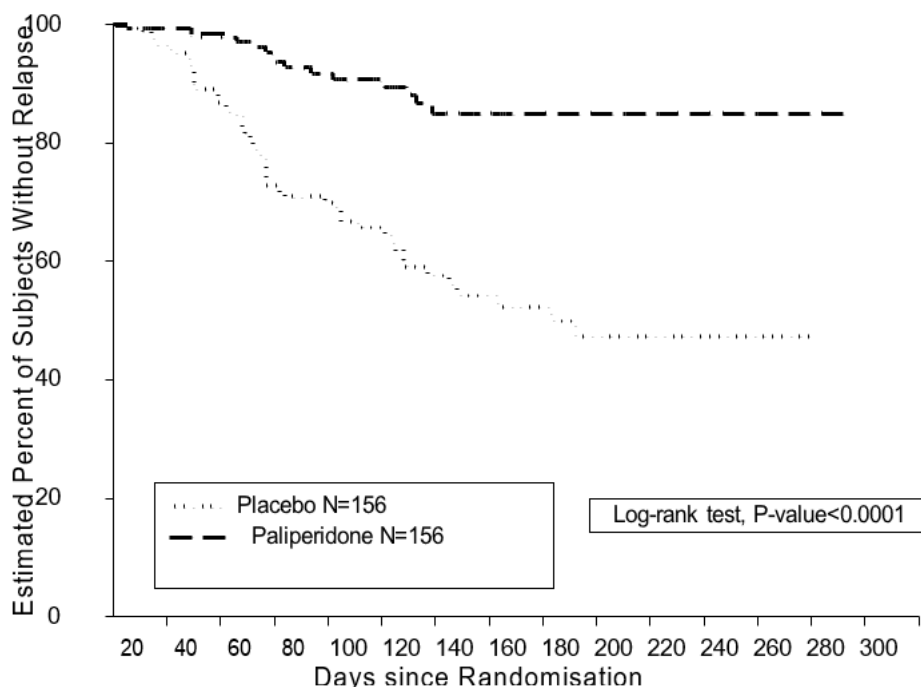
Skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov shizofrenije (PANSS) – sprememba od izhodišča do končne točke – s prenosom zadnjega opažanja (LOCF) pri študijah R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 in R092670-PSY-3007: niz primarnih analiz učinkovitosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Srednja sprememba (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Srednja sprememba (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	--	0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Srednja sprememba (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,015	0,017	< 0,001	--
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Srednja sprememba (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	--	0,001	< 0,0001	--

* V študiji R092670-PSY-3007 so uvajalni odmerek 150 mg prvi dan dali vsem preiskovancem v skupinah, ki so jih zdravili s paliperidonom, nato je sledil dodeljeni odmerek.

Opomba: negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje.

Vzdrževanje nadzora simptomov in zakasnitev relapsa shizofrenije

Učinkovitost paliperidona pri vzdrževanju nadzora simptomov in zakasnitvi relapsa shizofrenije so ugotovili v dolgotrajni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s spremenljivim odmerkom, v kateri je sodelovalo 849 odraslih (starostniki niso bili vključeni), ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo DSM-IV. Ta študija je obsegala 33-tedensko odprto akutno zdravljenje in randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano fazo stabilizacije, s čemer so opazovali relapse, ter 52-tedensko odprto podaljšano obdobje. V tej študiji so paliperidon dajali v odmerkih 25, 50, 75 in 100 mg enkrat na mesec; odmerek 75 mg je bil dovoljen samo v 52-tedenskem odprtem podaljškju. Preiskovanci so v 9-tedenskem prehodnem obdobju prejeli fleksibilne odmerke (25-100 mg) paliperidona. Sledilo je 24-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem je morala biti vrednost PANSS ≤ 75 . Prilagajanje odmerjanja je bilo dovoljeno samo v prvih 12 tednih vzdrževalnega obdobja. Skupno 410 stabiliziranih bolnikov so naključno razporedili v skupino, ki je prejela paliperidon (mediana trajanja 171 dni [razpon od 1 dneva do 407 dni]), ali v skupino, ki je prejela placebo (mediana trajanja 105 dni [razpon od 8 dni do 441 dni]), dokler ni prišlo do relapsa simptomov shizofrenije v različno dolgi dvojno slepi fazi. Preskušanje je bilo predčasno prekinjeno zaradi učinkovitosti zdravila, saj so pri bolnikih, ki so se zdravili s paliperidonom, opazili pomembno daljši čas do relapsa ($p < 0,0001$, slika 1) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 4,32; 95% IZ: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do relapsa – vmesna analiza (niz vmesnih analiz pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij paliperidona za vse podskupine pediatrične populacije s shizofrenijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Paliperidonijev palmitat je ester palmitinske kisline in paliperidona in je predzdravilo paliperidona. Zaradi izjemno majhne topnosti v vodi se po intramuskularnem injiciranju paliperidonijev palmitat počasi raztaplja, nato pride do hidrolize v paliperidon in absorpcije v sistemski krvi obtok. Po enkratnem intramuskularnem odmerku se koncentracije paliperidona v plazmi postopoma večajo in pri mediani vrednosti T_{max} 13 dni dosežejo največje koncentracije v plazmi. Sproščanje učinkovine se začne že 1. dan in traja vsaj 4 mesece.

Po intramuskularnem injiciranju enkratnih odmerkov (25-150 mg) v deltoidno mišico so v povprečju opazili za 28 % večjo vrednost C_{max} kot pri injiciranju v glutealno mišico. Uvajalni intramuskularni injicirani v deltoidno mišico (150 mg prvi dan in 100 mg osmi dan) omogočata hitro doseganje terapevtske koncentracije. Mehanizem sproščanja in režim odmerjanja paliperidona zagotavljata vzdrževanje terapevtskih koncentracij. Po injiciranju paliperidona v odmerkih od 25 do 150 mg je bila skupna izpostavljenost paliperidonu sorazmerna z odmerkom. C_{max} pa je bila manj kot sorazmerna z odmerki, večjimi od 50 mg. Povprečno razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja pri 100 mg odmerku paliperidona je bilo po injiciranju v glutealno mišico 1,8, v deltoidno pa 2,2. Mediana vrednost navideznega razpolovnega časa paliperidona po injiciranju paliperidona v razponu odmerkov od 25 do 150 mg je bila od 25 do 49 dni.

Absolutna biološka uporabnost paliperidonijevega palmitata po injiciranju paliperidona je 100 %.

Po injiciranju paliperidonijevega palmitata se (+) in (-) enantiomera med seboj pretvorita tako, da je razmerje AUC med (+) in (-) enantiomerom približno 1,6-1,8.

Vezava racemnega paliperidona na plazemske beljakovine je približno 74%.

Biotransformacija in izločanje

En teden po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 1 mg ¹⁴C-paliperidona s takojšnjim sproščanjem, se je 59% odmerka izločilo nespremenjenega z urinom, kar kaže, da se paliperidon v jetrih ne presnavlja v veliki meri. Približno 80 % uporabljene radioaktivnosti so odkrili v urinu, 11 % pa v blatu. *In vivo* so odkrili štiri presnovne poti, od katerih nobena ni predstavljala več kot 6,5% odmerka: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija in cepitev benzizoksazola. Čeprav študije *in vitro* kažejo da pri presnovi paliperidona sodelujeta tudi encima CYP2D6 in CYP3A4, *in vivo* ni dokazov, da bi ta dva izoencima imela pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Analize populacijske farmakokinetike niso pokazale nobene razlike v navideznem očistku paliperidona po zaužitju peroralnega paliperidona med bolniki s hitro in počasno presnovo substratov encima CYP2D6. Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da paliperidon bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5.

Študije *in vitro* so pokazale, da je paliperidon substrat P-gp in šibek zaviralec P-gp pri velikih koncentracijah. Podatkov *in vivo* ni, klinična pomembnost pa ni znana.

Dolgodelujoči injicirani paliperidonijev palmitat v primerjavi s peroralnim paliperidonom s podaljšanim sproščanjem.

Zdravilo Niapelf je zasnovano tako, da se daje paliperidon en mesec, medtem ko se peroralni paliperidon s podaljšanim sproščanjem jemlje vsak dan. Uvajalni režim paliperidona (150 mg/100 mg v deltoidno mišico 1. dan/8. dan) je bil zasnovan tako, da se hitro doseže koncentracije paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja, kadar se zdravljenje uvaja brez peroralnih zdravil.

Na splošno so bile celokupne plazemske koncentracije injekcij paliperidona ob uvajanju znotraj v razponu izpostavljenosti 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem. Uporaba uvajalnega režima injekcij paliperidona je omogočila, da so plazemske koncentracije pri bolnikih ostale znotraj razpona izpostavitve 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem, tudi v dnevih pred naslednjim odmerkom (8. in 36. dan). Zaradi razlike v mediani farmakokinetičnih profilov med obema zdraviloma, je pri neposredni primerjavi njunih farmakokinetičnih lastnosti potrebna previdnost.

Okvara jeter

Paliperidon se v jetrih presnavlja v manjšem obsegu. Čeprav paliperidona niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka. V študiji peroralnega paliperidona pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) so bile koncentracije prostega paliperidona v plazmi podobne kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter paliperidona niso preučevali.

Okvara ledvic

Izločanje enkratnega odmerka 3 mg paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem so preučevali pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Izločanje paliperidona se je zmanjšalo skladno z oceno zmanjševanja očistka kreatinina. Skupni očistek paliperidona se je pri preiskovancih z okvaro ledvic v povprečju zmanjšal za 32% pri blagi ($\text{CrCl} = 50$ do < 80 ml/min), 64% pri zmerni ($\text{CrCl} = 30$ do < 50 ml/min) in 71% pri hudi ($\text{CrCl} = 10$ do < 30 ml/min) okvari ledvic, kar je skladno s povprečnim povečanjem izpostavitve (AUC_{inf}) 1,5-, 2,6- oziroma 4,8-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Zaradi majhnega števila podatkov o zdravilu Niapelf pri preiskovancih z blago okvaro ledvic in farmakokinetičnih simulacij je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale nobenih razlik v farmakokinetiki zdravila pri uporabi v različnih starostnih skupinah.

Indeks telesne mase (ITM)/telesna masa

Farmakokinetične študije s paliperidonijevim palmitatom so pokazale nekoliko manjše (10-20 %) koncentracije paliperidona v plazmi pri bolnikih s prekomerno telesno maso v primerjavi z bolniki z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetike populacije iz študij s peroralnim paliperidonom ne kaže na z raso povezane razlike v farmakokinetiki paliperidona po uporabi injekcij paliperidona.

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik. Kajenje
Na podlagi študij *in vitro*, v katerih so uporabili humane jetrne encime, so ugotovili, da paliperidon ni substrat za encim CYP1A2, zato kajenje ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko paliperidona. Vpliv kajenja na farmakokinetiko paliperidona pri uporabi injekcij paliperidona niso preučevali. Analiza farmakokinetike populacije podatkov na osnovi peroralnega paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je pokazala nekoliko manjšo izpostavljenost paliperidonu pri kadilcih kot pri nekadilcih. Razlika verjetno ni klinično pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti z večkratnimi odmerki intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata (v obliki 1-mesečnih injekcij) in peroralnega paliperidona na podganah in psih so večinoma pokazale farmakološke učinke, kot so sedacija ter učinki prolaktina na mlečne žleze in spolovila. Pri živalih, ki so jim aplicirali paliperidonijev palmitat, so opazili vnetno reakcijo na mestu intramuskularnega injiciranja. V nekaterih primerih se je pojavil absces.

V študijah razmnoževanja pri podganah z uporabo peroralnega risperidona, ki se, tako pri podganah kot pri človeku, v velikem obsegu pretvarja v paliperidon, so opazili neželene učinke v smislu zmanjšanja porodne teže in preživetja mladičev. Po intramuskularnem injiciranju paliperidonijevega palmitata brejim podganam, pri čemer je bil največji odmerek (160 mg/kg/dan), kar ustreza 4,1-kratni izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku (150 mg) pri človeku, niso opazili škodljivih učinkov za zarodek ali malformacij. Drugi antagonisti dopamina so po odmerjanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj mladičev.

Paliperidonijev palmitat in paliperidon nista bila genotoksična. V študijah kancerogenosti peroralnega paliperidona na podganah in miših so opazili povečano pogostnost adenomov hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečnih žlez (pri obeh vrstah). Kancerogenost intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata so ocenili pri podganah. Pri odmerkih 10, 30 in 60 mg/kg/mesec je bila pojavnost adenokarcinomov mlečnih žlez pri samicah podgan statistično značilno povečana.

Pri podganjih samcih so ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti adenomov in karcinomov mlečnih žlez, in sicer pri odmerkih 30 in 60 mg/kg/mesec, kar je enako 1,2-oziroma 2,2-kratni izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri človeku (150 mg). Ti tumorji so lahko povezani s podaljšanim antagonističnim delovanjem na dopaminskih receptorjih D2 in hiperprolaktinemijo. Pomen teh ugotovitev o tumorjih pri glodalcih za tveganje pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20
makrogol
citronska kislina monohidrat (E330)
dinatrijev fosfat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22G) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23G).

Velikosti pakiranja:

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 igli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

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

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 150 mg in Niapelf 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, ki ustreza 100 mg paliperidona. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, ki ustreza 150 mg paliperidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Suspenzija je bela do sivkastobela. Vrednost pH suspenzije je nevtralna (približno 7,0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Niapelf je indicirano za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom.

Pri določenih bolnikih s shizofrenijo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali risperidonom, lahko zdravilo Niapelf uporabljamo brez predhodne stabilizacije s peroralnim zdravilom, če so psihotični simptomi blagi do zmerni in je potrebno zdravljenje z dolgodelujočim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno je, da se paliperidon uvede s prvim začetnim odmerkom 150 mg (1. dan zdravljenja) in drugim začetnim odmerkom 100 mg čez en teden (8. dan zdravljenja). Oba odmerka je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Tretji odmerek (mesečni vzdrževalni odmerek) je treba injicirati en mesec po drugem začetnem odmerku. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 75 mg; nekaterim bolnikom koristijo manjši ali večji odmerki, ki so v priporočenem razponu odmerkov od 25 do 150 mg. Odmerek je odvisen od prenašanja zdravila in/ali učinkovitosti pri posameznem bolniku. Bolniki s prekomerno telesno maso bodo morda potrebovali odmerke v zgornjem delu razpona (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku lahko mesečni vzdrževalni odmerek injiciramo v deltoidno ali glutealno mišico.

Vzdrževalni odmerek se lahko prilagaj mesečno. Pri prilagajanju odmerka je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila Niapelf (glejte poglavje 5.2), saj se celotni učinek vzdrževalnih odmerkov lahko razvije šele po več mesecih.

Prehod s peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem ali peroralnega risperidona na zdravilo Niapelf

Zdravilo Niapelf je treba uvesti kot je opisano na začetku poglavja 4.2. Bolniki, ki so bili predhodno stabilizirani z različnimi odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem, lahko z mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem z injekcijo zdravila Niapelf dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja. Vzdrževalni odmerki zdravila Niapelf, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja so:

Odmerki tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem in zdravila Niapelf, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, med vzdrževalnim zdravljenjem	
Predhodni odmerek tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem	Injicirano zdravilo Niapelf
3 mg na dan	25-50 mg na mesec
6 mg na dan	75 mg na mesec
9 mg na dan	100 mg na mesec
12 mg na dan	150 mg na mesec

Predhodno zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali peroralnim risperidonom lahko prekinemo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Niapelf. Nekaterim bolnikom lahko koristi postopna prekinitiv. Pri nekaterih bolnikih, ki preidejo z večjih odmerkov peroralnega paliperidona (tj. 9-12 mg na dan) na injiciranje zdravila Niapelf v glutealno mišico, lahko pride v prvih 6 mesecih po menjavi do manjše plazemske izpostavljenosti. Zato bi lahko zdravilo prvih 6 mesecev injicirali tudi v deltoidno mišico

Prehod z dolgodeljujoče injekcije risperidona na zdravilo Niapelf

Kadar preidemo z dolgodeljujoče injekcije risperidona, zdravilo Niapelf bolniku uvedemo ob naslednjem načrtovanem injiciranju. Potem je treba nadaljevati z injiciranjem zdravila Niapelf v mesečnih presledkih. Enotedensko uvajalno odmerjanje (intramuskularni injekciji ob dnevih 1 in 8), kot je opisano v poglavju 4.2, ni potrebno. Bolniki, predhodno stabilizirani na različnih odmerkih dolgodeljujoče injekcije risperidona, lahko med vzdrževalnim zdravljenjem z mesečnimi odmerki zdravila Niapelf dosežejo podobno izpostavljenost paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja, pri čemer je treba upoštevati naslednje:

Odmerki dolgodeljujočega injiciranega risperidona in zdravila Niapelf, potrebni za doseganje podobne izpostavljenosti paliperidonu v stanju dinamičnega ravnovesja	
Predhodni odmerek injiciranega dolgodeljujočega risperidona	Injicirano zdravilo Niapelf
25 mg vsaka 2 tedna	50 mg na mesec
37,5 mg vsaka 2 tedna	75 mg na mesec
50 mg vsaka 2 tedna	100 mg na mesec

Zdravljenje z antipsihotičnim zdravilom je treba prekiniti skladno z navodilom za predpisovanje zadevnega zdravila. Če prekinemo zdravljenje z zdravilom Niapelf je treba upoštevati njegovo podaljšano sproščanje. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju z zdravilom proti ekstrapiramidnim simptomom je treba redno oceniti.

Izpuščeni odmerki

Preprečevanje izpuščenih odmerkov

Priporočeno je, da se drugi uvajalni odmerek zdravila Niapelf injicira en teden po prvem odmerku. Da preprečite izpuščanje odmerka, lahko bolnikom drugi odmerek injicirate tudi 4 dni pred tedenskim časovnim rokom (8. dan) ali 4 dni po njem. Prav tako se priporoča, da se tretji odmerek in vsi nadaljnji odmerki ki sledijo uvajanju, injicirajo enkrat na mesec. Da preprečite izpuščanje mesečnega odmerka, lahko zdravilo injicirate do 7 dni pred mesečnim časovnim rokom ali 7 dni po njem.

Če se zamudi ciljni datum za drugo injiciranje zdravila Niapelf (8. dan \pm 4 dni), je priporočeno ponovno uvajanje odvisno od časa, ki je pretekel od prvega injiciranja.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (< 4 tedne od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja preteklo manj kot 4 tedne, je treba bolniku čim prej injicirati drugi 100-miligramski odmerek v deltoidno mišico. Tretje injiciranje zdravila Niapelf v odmerku 75 mg v deltoidno ali glutealno mišico je treba opraviti 5 tednov po prvem injiciranju (ne glede na čas drugega injiciranja). Potem sledi normalni mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (4-7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Niapelf preteklo od 4 do 7 tednov, nadaljujte odmerjanje z dvema injiciranjema 100 mg na naslednji način:

1. čim prejšnje injiciranje v deltoidno mišico,
2. ponovno injiciranje v deltoidno mišico po enem tednu,
3. vzpostavite normalen mesečni cikel injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 mg do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščen drugi uvajalni odmerek (> 7 tednov od prvega injiciranja)

Če je od prvega injiciranja zdravila Niapelf preteklo več kot 7 tednov, odmerjanje začnite tako, kot je opisano za prvo začetno uvajanje zdravila Niapelf.

Izpuščen mesečni vzdrževalni odmerek (od 1 meseca do 6 tednov)

Po uvajanju je priporočeno enkrat mesečno injiciranje zdravila Niapelf. Če je od zadnjega injiciranja preteklo manj kot 6 tednov, je treba zadnji uporabljeni odmerek injicirati čim prej, nato pa zdravilo injicirati v mesečnih presledkih.

Izpuščen mesečni vzdrževalni odmerek (> 6 tednov do 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Niapelf preteklo več kot 6 tednov, se priporoča:

Za bolnike, stabilizirane z odmerki od 25 do 100 mg

1. čim prejšnje injiciranje v deltoidno mišico z enakim odmerkom, kot je bil predhodno uporabljen za stabilizacijo bolnika,
2. drugo injiciranje v deltoidno mišico (enak odmerek) po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 mg do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Za bolnike, stabilizirane z odmerkom 150 mg

1. čim prejšnje injiciranje odmerka 100 mg v deltoidno mišico,
2. drugo injiciranje 100 mg v deltoidno mišico po enem tednu (8. dan),
3. vzpostavitev normalnega mesečnega injiciranja vzdrževalnih odmerkov od 25 do 150 mg v deltoidno ali glutealno mišico. Odmerek mora temeljiti na bolnikovem prenašanju zdravila in/ali učinkovitosti.

Izpuščen mesečni vzdrževalni odmerki (> 6 mesecev)

Če je od zadnjega injiciranja zdravila Niapelf preteklo več kot 6 mesecev, odmerjanje začnite tako, kot je zgoraj opisano za prvo uvajanje zdravila Niapelf.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starejših od 65 let niso dokazali.

Priporočeno odmerjanje paliperidona pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je enako kot pri mlajših odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Ker imajo lahko starejši bolniki poslabšano delovanje ledvic, bo morda treba prilagoditi odmerek (za priporočeno odmerjanje pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic glejte *Okvara ledvic* spodaj).

Okvara ledvic

Paliperidona niso sistematično preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min) se priporoča uvajanje paliperidona z odmerkoma 100 mg na prvi dan zdravljenja in 75 mg po enem tednu. Oba odmerka se injicirata v deltoidno mišico. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 50 mg, njegov razpon pa je lahko od 25 do 100 mg, kar je odvisno od bolnikovega prenašanja in/ali učinkovitosti zdravila.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ne priporočamo uporabe paliperidona (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Na podlagi izkušenj s peroralnim paliperidonom pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Ker paliperidona niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost paliperidona pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Niapelf je namenjeno samo intramuskularni uporabi. Ne sme se ga injicirati po kateri koli drugi poti. Injicirati ga je treba počasi, globoko v deltoidno ali glutealno mišico. Vsako injiciranje mora opraviti zdravstveni delavec. Opravi naj se kot enkratno injiciranje. Odmerka se ne sme dajati v ločenih injiciranjih.

Odmerka na prvi in osmi dan je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije (glejte poglavje 5.2). Po drugem začetnem odmerku se lahko mesečni vzdrževalni odmerek daje v deltoidno ali glutealno mišico. Če se pojavi bolečina na mestu injiciranja, ki jo bolnik slabo prenaša, je treba pretehtati možnost prehoda z glutealne na deltoidno mišico (in obratno) (glejte poglavje 4.8). Prav tako je priporočljivo izmenično injiciranje v levo in desno stran (glejte spodaj).

Za navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom Niapelf glejte navodilo za uporabo (informacije za zdravstveno osebje).

Injiciranje v deltoidno mišico

Priporočeno velikost igle za uvajalno in vzdrževalno injiciranje paliperidona v deltoidno mišico se določi glede na bolnikovo telesno maso. Pri bolnikih ≥ 90 kg se priporoča iglo dolgo 38,1 mm in široko 0,72 mm (1½ palca, velikost 22G). Pri bolnikih < 90 kg se priporoča iglo dolgo 25,4 mm in široko 0,64 mm (1 palec, velikost 23G). Pri injiciranju v deltoidno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno deltoidno mišico.

Injiciranje v glutealno mišico

Priporočena velikost igle za vzdrževalno injiciranje paliperidona v glutealno mišico je 38,1 mm x 0,72 mm (1½ palca, velikost 22G). Zdravilo je treba injicirati v zgornji zunanji kvadrant glutealnega območja. Pri injiciranju v glutealno mišico je treba izmenično injicirati v levo in desno glutealno mišico.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, risperidon ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri bolnikih v akutno agitiranem ali zelo psihotičnem stanju

Paliperidona se ne sme uporabljati, kadar je potreben takojšen nadzor simptomov pri akutnoagitiranih ali zelo psihotičnih bolnikih.

Interval QT

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

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so, da se pri uporabi paliperidona lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in povišane ravni kreatinin-fosfokinaze v serumu. Dodatna klinična znaka sta lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na NMS, je treba paliperidon ukiniti.

Tardivna diskinezija/ekstrapiramidni simptomi

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

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

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

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

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktičnih reakcij (glejte poglavji 4.1 in 4.8).

Če se pojavijo preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje s paliperidonom ukiniti in uvesti klinično primerne splošne podporne ukrepe, bolnike pa skrbno spremljati dokler znaki in simptomi ne izzvenijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni, vključno z diabetično komo in ketoacidozo. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi priporočili za antipsihotike. Bolnike, ki prejemajo paliperidon, je treba spremljati glede simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija polifagija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo glede poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi paliperidona so poročali o pomembnem povečanju telesne mase. Telesno maso jetreba redno spremljati.

Uporaba pri bolnikih s tumorji, odvisnimi od prolaktina

Študije tkivnih kultur so pokazale, da prolaktin lahko spodbuja celično rast v tumorjih dojke pri ljudeh. Čeprav v kliničnih in epidemioloških študijah do zdaj niso ugotovili jasne povezave z uporabo antipsihotikov, se pri bolnikih z ustrezno anamnezo priporoča previdnost. Pri bolnikih z že obstoječim tumorjem, ki bi lahko bil odvisen od prolaktina je treba paliperidon uporabljati previdno.

Ortostatska hipotenzija

Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa. Na podlagi zbranih podatkov iz treh s placebom nadzorovanih, šest-tedenskih, preskušanj s stalnimi odmerki (3, 6, 9 in 12 mg) peroralneg paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je o ortostatski hipotenziji poročalo 2,5% preiskovancev, ki so se zdravili s peroralnim paliperidonom, v primerjavi z 0,8% preiskovancev, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo (npr. srčnim popuščanje, miokardnim infarktom ali ishemijsko, motnjami prevajanja), možganskožilnimi boleznimi ali stanji, zaradi katerih ima bolnik povečano tveganje za hipotenzijo (npr. dehidracija in hipovolemija), je treba paliperidon uporabljati previdno.

Epileptični napadi

Paliperidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali združenimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so koncentracije paliperidona v plazmi povečane, zato se pri bolnikih z blago okvaro ledvic priporoča prilagoditev odmerka. Uporaba paliperidona pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni (razred C po Child-Pughovi lestvici). Če paliperidon uporabljamo pri takih bolnikih, je potrebna previdnost.

Starejši bolniki z demenco

Paliperidona niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap je treba paliperidon uporabljati previdno.

Spodaj navedene izkušnje z risperidonom veljajo tudi za paliperidon.

Celokupna smrtnost

V metaanalizi 17 nadzorovanih kliničnih preskušanj so pri starejših bolnikih z demenco, zdravljenih z drugimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom, olanzapinom in kvetiapiinom, ugotovili povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Pri tistih, ki so jih zdravili z risperidonom, je bila smrtnost 4%, v primerjavi s 3,1% pri placebo.

Možganskožilni neželeni učinki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih populacije z demenco, zdravljenih z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom, so opazili približno 3-krat povečanje tveganja za možganskožilne neželene učinke. Mehanizem nastanka tega povečanega tveganja ni znan.

Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyjevimimi telesci

Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja paliperidona bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevimimi telesci (DLB), ker imata lahko obsestupini povečano tveganje za pojav nevroleptičnega malignega sindroma in tudi povečano občutljivost na antipsihotike. Poleg ekstrapiramidnih simptomov lahko znaki povečane občutljivosti vključujejo tudi zmedenost, otopelost in nestabilna drža s pogostimi padci.

Priapizem

Poročali so, da antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa (vključno z risperidonom) povzročajo priapizem. O pojavu priapizma so poročali tudi v obdobju trženja peroralnega paliperidona. Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če priapizem ne izveni v 4 urah.

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom pripisujejo motenje sposobnosti telesa za zniževanje temperature telesnega jedra. Pri predpisovanju paliperidona bolnikom, ki se lahko znajdejo v okoliščinah, ko se poviša temperatura jedra, npr. Naporna telesna vadba, izpostavljenost skrajni vročini, sočasno jemanje zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali dehidracija, svetujemo ustrezno oskrbo.

Venski trombembolizem

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

Antiemetično delovanje

V predkliničnih študijah paliperidona so opazili antiemetično delovanje. Če se to pojavi pri človeku, lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja nekaterih zdravil ali stanj, kot so ileus, Reyev sindrom in možganski tumor.

Injiciranje

Pazimo, da paliperidona pomotoma ne injiciramo v krvno žilo. Sindrom ohlapne šarenice
Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, kakršen je tudi paliperidon (glejte poglavje 4.8), so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice (IFIS- intraoperative floppy iris syndrome).

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

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri predpisovanju paliperidona z sočasno zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT, npr. antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid), antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), nekateri antihistaminiki, nekateri drugi antipsihotiki in nekateri antimalariki (npr. meflokin), je potrebna previdnost. Ta seznam je okviren in ne vsebuje vseh učinkovin.

Možnost, da bo zdravilo Niapelf vplivalo na druga zdravila

Ni pričakovati, da bi paliperidon povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo preko citokroma P-450.

Ker paliperidon primarno deluje na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.8), je treba paliperidon uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki tudi delujejo na osrednje živčevje, kot so anksiolitiki, večina antipsihotikov, uspavala, opioidi in podobno ali z alkoholom.

Paliperidon ima lahko antagonističen učinek na levodopo in druge agoniste dopamina. Če je ta kombinacija, predvsem v zadnjem stadiju Parkinsonove bolezni, vseeno potrebna, je treba predpisati najmanjši učinkoviti odmerek vsakega od teh zdravil.

Paliperidon lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), zato je pri sočasni uporabi paliperidona in drugih zdravil z enakim delovanjem, kot so drugi antipsihotiki, triciklični antidepressivi, mogoče opaziti aditivni učinek.

Če se paliperidon uporablja sočasno z zdravili, ki znižajo prag za epileptične napade (ko so fenotiazini ali butirofenoni, triciklični antidepressivi ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), tramadol, meflokin itd.), je potrebna previdnost.

Sočasna peroralna uporaba tablet paliperidona s podaljšanim sproščanjem v stanju dinamičnega ravnovesja (12 mg na dan) in tablet natrijevega valproata/valprojske kisline (divalproeks) s podaljšanim sproščanjem (500 mg do 2000 mg enkrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko valproata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Študij medsebojnega delovanja paliperidona in litija niso izvedli, vendar ni verjetno, da bo prišlo do farmakokinetične interakcije.

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na zdravilo Niapelf

Študije *in vitro* kažejo, da sta encima CYP2D6 in CYP3A4 minimalno vključena v presnovo paliperidona, vendar ni *in vitro* in *in vivo* znakov, da imata ta dva izoenzima pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Pri sočasni uporabi peroralnega paliperidona in paroksetina, močnega zaviralca encima CYP2D6, ni bilo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko paliperidona.

Sočasna peroralna uporaba paliperidona s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan in 200 mg karbamazepina dvakrat na dan je zmanjšala povprečne vrednosti C_{max} in AUC paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 37%. To zmanjšanje je, v veliki meri, povzročeno s 35% povečanjem ledvičnega očistka paliperidona, verjetno zaradi indukcije ledvičnega P-gp s karbamazepinom. Majhno zmanjšanje količine učinkovine, ki se izloči nespremenjena z urinom, kaže da ima sočasno jemanje s karbamazepinom majhen učinek na metabolizem preko CYP ali biološko uporabnost paliperidona. Pri večjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje zmanjšanje koncentracij paliperidona v plazmi. Ob uvajanju karbamazepina je treba odmerek paliperidona ponovno oceniti in ga po potrebi povečati. Ob prekinitvi karbamazepina je treba odmerek paliperidona ponovno oceniti in po potrebi zmanjšati.

Sočasna peroralna uporaba enkratnega 12 mg odmerka paliperidona s podaljšanim sproščanjem in tablet natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem (dve tableti po 500 mg enkrat na dan) je za približno 50% povečala vrednosti C_{max} in AUC paliperidona, kar je verjetno posledica povečane absorpcije. Ker niso opazili nobenega učinka na sistemski očistek, ne pričakujejo klinično pomembne interakcije med tabletami natrijevega divalproeksa s podaljšanim sproščanjem in intramuskularno injiciranim paliperidonom. Te interakcije s paliperidonom niso preučevali.

Sočasna uporaba zdravila Niapelf in risperidona ali peroralnega paliperidona

Paliperidon je glavni aktivni presnovek risperidona, zato je pri daljši sočasni uporabi paliperidona in risperidona ali peroralnega paliperidona potrebna previdnost. Podatki o varnosti sočasne uporabe paliperidona in drugih antipsihotikov so omejeni.

Sočasna uporaba zdravila Niapelf in psihostimulansov

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi paliperidona med nosečnostjo ni zadostnih podatkov. V študijah na živalih intramuskularno injicirani paliperidonijev palmitat in peroralni paliperidon nista bila teratogena, opazili pa so druge vrste škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni paliperidonu, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno spremljati. Paliperidona se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno.

Dojenje

Paliperidon se izloča v materino mleko v tolikšni meri, da bi verjetno vplival na dojenega otroka, če bi doječamati jemala terapevtske odmerke zdravila. Med dojenjem se paliperidonane sme jemati.

Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Paliperidon ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega delovanja na živčevje in vid, kot so sedacija, somnolenca, sinkopa in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti za paliperidon.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so bili nespečnost, glavobol, anksioznost, okužba zgornjih dihal, reakcija na mestu injiciranja, parkinsonizem, povečana telesna masa, akatizija, agitacija, sedacija/somnolenca, navzea, obstipacija, omotica, mišično-skeletna bolečina, tahikardija, tremor, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, utrujenost in distonija. Kaže, da so katizija in sedacija/somnolenca odvisni od odmerka.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

O pogostnosti naslednjih neželenih učinkov paliperidona so poročali v kliničnih preskušanjih paliperidonijevega palmitata. Pri navajanju pogostnosti neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi in pogostnosti: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), *zelo redki* ($< 1/10\,000$) in *neznana pogostnost* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki zdravila				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana ^a pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, okužba sečil, gripa	pljučnica, bronhitis, okužba dihal, sinuzitis, cistitis, okužba ušesa, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, podkožni absces	okužba očesa, akarodermatitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			zmanjšano število levkocitov, anemija	nevtropenija, trombocitopenija, povečano število eozinofilcev	agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		anafilaktična reakcija

Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ^b		motnje v izločanju antidiuretičnega hormona, prisotnost glukoze v urinu	
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit	sladkorna bolezen ^d , hiperinsulinemija, povečan apetit, anoreksija, povečana koncentracija trigliceridov v krvi, povečana koncentracija holesterola v krvi	diabetična ketoacidoza ^c , hipoglikemija, polidipsija	zastropitev z vodo
Psihiatrične motnje	nespečnost ^e	agitacija, depresija, anksioznost	motnje spanja, manija, zmanjšan libido, nervoznost, nočne more	katatonija, stanje zmedenosti, somnambulizem, čustvena otopenost, anorgazmija	s spanjem povezane motnje hranjenja
Bolezni živčevja		parkinsonizem ^c , akatizija ^c , sedacija/somnolenca, distonija ^c , omotica, diskinezija ^c , tremor, glavobol	tardivna diskinezija, sinkopa, psihomotorična hiperaktivnost, posturalna omotica, motnje pozornosti, disartrija, disgevizija, hipestezija, parestezija	nevroleptični maligni sindrom, možganska ishemija, neodzivnost na dražljaje, izguba zavesti, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ^c , motnje ravnotežja, motnje v koordinaciji, tresenje glave	diabetična koma
Očesne bolezni			zamegljen vid, konjunktivitis, suhe oči	glavkom, motnja premikanja oči, obračanje oči, fotofobija, povečano solzenje, očesna hiperemija	sindrom ohlapne šarenice (medoperativni)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavinica, tinitus, bolečina v ušesu		
Srčne bolezni		tahikardija	atrioventrikularni blok, motnje prevajanja, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, palpitacije	atrijska fibrilacija, sinusna aritmija	

Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija, ortostatska hipotenzija	pljučna embolija, venska tromboza, vročinski oblivi	ishemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, kongestija nosne sluznice	dispneja, faringolaringealna bolečina, epistaksa	sindrom apneje v spanju, pljučna kongestija, kongestija dihalnih poti, poki v pljučih, piskajoče dihanje	hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, disfonija
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, obstipacija, driska, dispepsija, zobobol	nelagodje v trebuhu, gastroenteritis, disfagija, suha usta. Flatulenca	pankreatitis, zapora črevesa, otečen jezik, inkontinenca blata, fekalom, heilitis	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana koncentracija transaminaz,	Povečana koncentracija gama-glutamil transferaze, povečane koncentracije jetrnih encimov		zlatenica
Bolezni kože in podkožja			urtikarija, srbenje, izpuščaj, alopecija, ekcem, suha koža, eritem, akne	medikamentozni izpuščaj, hiperkeratoza, seboroični dermatitis, prhljaj	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, angioedem, sprememba barve kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, artralgiya	povečana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi, mišični krči, otrdelost sklepov, šibkost mišic	rabdiomioliza, otekanje sklepov	nenormalna telesna drža
Bolezni sečil			inkontinenca urina, polakisurija, disurija	zastoj urina	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja	erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, menstrualne motnje ^e , ginekomastija, galaktoreja, spolna disfunkcija, bolečine v dojkah	priapizem, neprijeten občutek v dojkah, nabreklost dojk, povečanje dojk, izcedek iz nožnice	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja	edem obraza, edem ^e , povišana telesna temperatura, nenormalna drža, bolečina v prsnem košu, neprijeten občutek v prsnem košu, splošno slabo počutje, induracija	hipotermija, mrazenje, žeja, sindrom odtegnitve zdravila, absces na mestu injiciranja, celulitis na mestu injiciranja, cista na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja	znižana telesna temperatura, nekroza na mestu injiciranja, razjeda na mestu injiciranja
Poškodbe, in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci		

- ^a V kliničnih preskušanjih s paliperidonijevim palmitatom neželenih učinkov niso opazili, zato je njihova pogostnost opredeljena kot “neznana”. Izhajajo iz spontanah poročil v obdobju trženja zdravila in njihove pogostnosti ni mogoče določiti, ali izpodatkov kliničnih preskušanj in/ali poročil v obdobju trženja zdravila z risperidonom (katera koli oblika) ali peroralnim paliperidonom.
- ^b Glejte ‘hiperprolaktinemija’ spodaj.
- ^c Glejte ‘ekstrapiramidni simptomi’ spodaj.
- ^d V s placebom nadzorovanih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonom poročali o sladkorni bolezni pri 0,32% bolnikov v primerjavi s 0,39% bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V kliničnih preskušanjih je bila skupna pojavnost pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonijevim palmitatom 0,65%.
- ^e **Nespečnost vključuje:** težave ob uspanju, prebujanje ponoči; **Konvulzije vključujejo:** konvulzije tipa grand mal; **Edem vključuje:** generaliziran edem, periferni edem, testasti edem; **Motnje menstruacije vključujejo:** zapoznelo menstruacijo, neredne menstruacije, oligomenorejo.

Neželeni učinki, opaženi pri zdravilih z risperidonom

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona, zato sta njuna profila neželenih učinkov (peroralneoblike in injekcije) povezana.

Opis izbranih neželenih učinkov

Anafilaktična reakcija

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, poročali o redkih primerih anafilaktične reakcije po injekciji paliperidona (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogostej poročani neželeni učinek, povezan z mestom injiciranja, je bila bolečina. Večina teh reakcij je bila blaga do zmerna. V vseh študijah faze 2 in 3 s paliperidonom se je pogostnost in intenzivnost bolečine na mestu injiciranja, ki so jo ocenjevali z vizualno analogno skalo (VAS), sčasoma zmanjšala. Injiciranje v deltoidno mišico so bolniki ocenili kot nekoliko bolj boleče od injiciranja v glutealno mišico. Ostale reakcije na mestu injiciranja, ki so vključevale induracijo (pogosta), srbenje (občasno) in noduluse (redki), so bile večinoma blage.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

EPS so vključevali združeno analizo naslednjih terminov: parkinsonizem (vključuje prekomerno izločanje slin, otrdelost mišic in skeleta, parkinsonizem, slinjenje, rigidnost zobatega kolesa, bradikinezijo, hipokinezijo, obraz maske, mišična napetost, akinezija, okorel vrat, rigidnost mišic, parkinsonska drža in nenormalni gabelarni refleksi, parkinsonski tremor v mirovanju); akatizija (vključuje akatizijo, nemir, hiperkinezijo, sindrom nemirnih nog); diskinezija (vključuje diskinezijo, trzanje mišic, horeoatetozo, atetozo, in mioklonus); distonija (vključuje distonijo, hipertonijo, tortikolis, nenadzorovano krčenje mišic, krčenje mišic, blefarospazem, okulogiracijo, paralizo jezika, obrazne krče, laringospazem, miotonijo, opistotonus, orofaringealne krče, plevrototonus, krč jezika in trizmus) in tremor. Potrebno je opozoriti, da je vključen širši spekter simptomov, ki niso nujno ekstrapiramidnega izvora.

Povečanje telesne mase

V 13-tedenski študiji, s 150 mg uvajalnim odmerkom, so pri deležu preiskovancev z nenormalnim povečanjem telesne mase $\geq 7\%$ opazili z odmerkom povezan trend. Incidenca povečanja telesne mase v skupini, ki je prejela placebo je bila 5% ter 6, 8 in 13% v skupinah, ki so prejemale zdravilo paliperidon v odmerku 25, 100 oziroma 150 mg.

Med 33-tedenskim odprtim prehodnim/vzdrževalnim obdobjem preskušanja dolgotrajnega preprečevanja ponovitve bolezni je to merilo doseglo 12 % preiskovancev, ki so jih zdravili s paliperidonom (povečanje telesne mase za $\geq 7\%$ od dvojno slepe faze do zaključka); povprečna sprememba telesne mase (standardni odklon) od začetka odprte faze je bila +0,7 (4,79) kg.

Hiperprolaktinemija

V kliničnih preskušanjih so pri preiskovancih obeh spolov opazili povečanje mediane vrednosti serumskega prolaktina pri zdravljenju s paliperidonom. O neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s prolaktinom (amenoreja, galaktoreja, motnje menstruacije, ginekomastija) pa so poročali pri skupaj < 1% preiskovancev.

Učinki pri skupini zdravil

Pri uporabi antipsihotikov lahko pride do podaljšanja intervala QT, ventrikularnih aritmij (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in polimorfne ventrikularne tahikardije (torsade de pointes).

Pri antipsihotikih so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze (neznana pogostnost).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno lahko pričakujemo znake in simptome, ki so posledica prekomernih farmakoloških učinkov paliperidona, to so zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija, podaljšanje intervala QT in ekstrapiramidni simptomi. Pri enem bolniku, ki je vzel prevelik odmerek peroralnega paliperidona, so poročali o tahikardiji torsade de pointes in ventrikularni fibrilaciji. V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnik hkrati zaužil več zdravil.

Ravnanje

Pri oceni potrebe po zdravljenju in bolnikovega okrevanja je treba upoštevati podaljšano sproščanje zdravila in dolg razpolovni čas paliperidona. Specifičnega antidota za paliperidon ni. Uvesti je treba splošne podporne ukrepe. Vzpostavitev in vzdrževanje je treba prehodno dihalno pot ter zagotoviti zadostno oksigenacijo in ventilacijo.

Takoj je treba začeti s spremljanjem srca in ožilja, ki mora vključevati neprekinjeno elektrokardiografsko spremljanje zaradi morebitnih aritmij. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, kot so dajanje intravenskih tekočin in/ali simpatikomimetikov. Če so ekstrapiramidni simptomi hudi, je treba uporabiti antiholinergik. S pozornim nadziranjem in spremljanjem je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX13 Paliperidon vsebuje racemat (+) in (-) paliperidona.

Mehanizem delovanja

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

Paliperidon se ne veže na holinergične receptorje. Čeprav je paliperidon močan antagonist D₂ in menijo, da tako ublaži pozitivne simptome shizofrenije, v primerjavi s klasičnimi nevroleptiki povzroči manj katepsije in manj oslabi motorično funkcijo. Dominantni antagonizem serotoninina v osrednjem živčevju lahko zmanjša nagnjenost paliperidona k povzročanju ekstrapiramidnih neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost

Akutno zdravljenje shizofrenije

Učinkovitost paliperidona pri zdravljenju akutne shizofrenije so ugotavljali v štirih (eni 9-tedenski in trije 13-tedenski) kratkotrajnih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah s fiksnim odmerkom pri hospitaliziranih odraslih bolnikih z akutnim relapsom, ki so ustrezali merilom za shizofrenijo DSM-IV. V teh študijah so fiksne odmerke paliperidona dajali 1., 8. in 36. dan v devettedenski študiji, v 13-tedenskih pa še 64. dan. Med akutnim zdravljenjem shizofrenije s paliperidonom ni bilo treba dodajati drugih peroralnih antipsihotikov. Primarni končni cilj učinkovitosti je bil skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov (PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale), kot je prikazano v spodnji preglednici. Lestvica PANSS je validiran vprašalnik z več postavkami, sestavljen iz petih dejavnikov za ocenjevanje pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/razburjenja in tesnobe/depresije. Funkcioniranje bolnikov so ocenjevali z lestvico za oceno osebnostnega in socialnega delovanja (PSP - Personal and Social Performance). PSP je validirana lestvica, ki jo izpolni zdravnik, meri pa osebno in socialno delovanje na štirih področjih: družbeno koristne dejavnosti (delo in študij), osebna in družbena razmerja, samooskrba ter moteče in agresivno vedenje.

V 13-tedenski študiji (n = 636) so primerjali tri fiksne odmerke paliperidona (uvajalno injiciranje 150 mg v deltoidno mišico, ki so mu sledili trije odmerki, injicirani v glutealno ali deltoidno mišico po 25 mg/4 tedne, 100 mg/4 tedne ali 150 mg/4 tedne) s placebom. Vsi trije odmerki paliperidona so bili učinkovitejši od placeba pri izboljševanju skupne vrednosti lestvice PANSS. V tej študiji so v skupinah, ki so ju zdravili s 100 mg/4 tedne in 150 mg /4 teden dokazali statistično pomembno superiornost rezultata PSP v primerjavi s placebom, pri skupini, ki so jo zdravili s 25 mg/4 tedne pa ne. Ti rezultati podpirajo učinkovitost med celotnim trajanjem zdravljenja in vrednosti lestvice PANSS, ki so jo opazili že 4. dan, pri čemer sta se v skupinah, ki sta prejemale 25 in 150 mg paliperidona, do osmega dneva pomembno razlikovala od placeba.

Druge študije so pokazale statistično pomembne rezultate v korist paliperidona, razen v eni študiji pri odmerku 50 mg (glejte spodnjo preglednico).

Skupna vrednost lestvice pozitivnih in negativnih sindromov shizofrenije (PANSS) – sprememba od izhodišča do končne točke – s prenosom zadnjega opažanja (LOCF) pri študijah R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 in R092670-PSY-3007: niz primarnih analiz učinkovitosti					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Srednja sprememba (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Srednja sprememba (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	--	0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Srednja sprememba (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	0,015	0,017	< 0,001	--
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Srednja izhodiščna vrednost (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Srednja sprememba (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Vrednost p (v primerjavi s placebom)	--	--	0,001	< 0,0001	--

* V študiji R092670-PSY-3007 so uvajalni odmerek 150 mg prvi dan dali vsem presikovancem v skupinah, ki so jih zdravili s paliperidonom, nato je sledil dodeljeni odmerek.

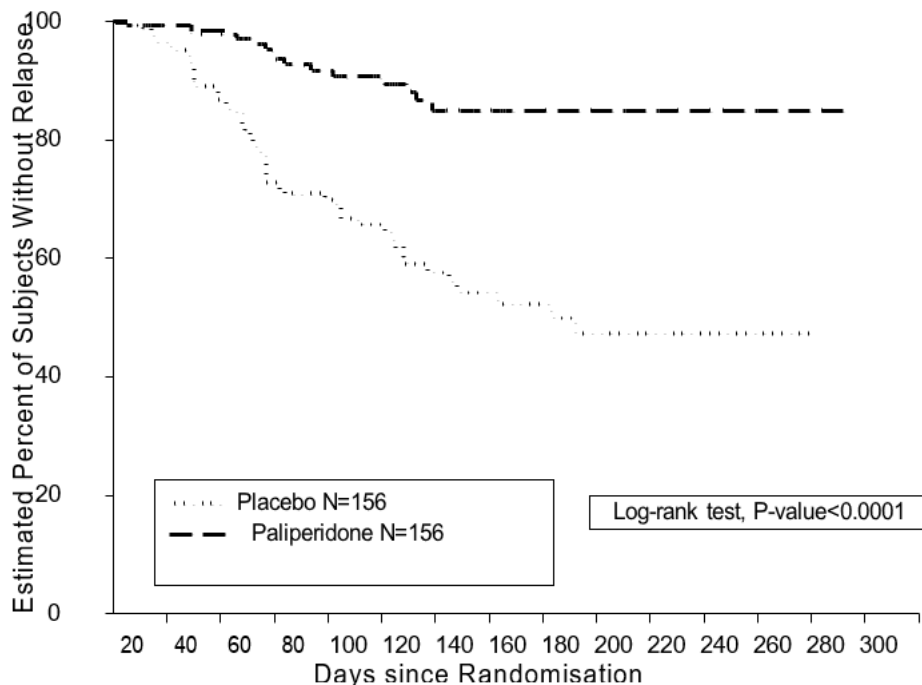
Opomba: negativna sprememba rezultata pomeni izboljšanje.

Vzdrževanje nadzora simptomov in zakasnitev relapsa shizofrenije

Učinkovitost paliperidona pri vzdrževanju nadzora simptomov in zakasnitvi relapsa shizofrenije so ugotovili v dolgotrajni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s spremenljivim odmerkom, v kateri je sodelovalo 849 odraslih (starostniki niso bili vključeni), ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo DSM-IV. Ta študija je obsegala 33-tedensko odprto akutno zdravljenje in randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano fazo stabilizacije, s čemer so opazovali relapse, ter 52-tedensko odprto podaljšano obdobje. V tej študiji so paliperidon dajali v odmerkih 25, 50, 75 in 100 mg enkrat na mesec; odmerek 75 mg je bil dovoljen samo v 52-tedenskem odprtem podaljškju.

Preiskovanci so v 9-tedenskem prehodnem obdobju prejeli fleksibilne odmerke (25-100 mg) paliperidona. Sledilo je 24-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem je morala biti vrednost PANSS \leq 75.

Prilagajanje odmerjanja je bilo dovoljeno samo v prvih 12 tednih vzdrževalnega obdobja. Skupno 410 stabiliziranih bolnikov so naključno razporedili v skupino, ki je prejela paliperidon (mediana trajanja 171 dni [razpon od 1 dneva do 407 dni]), ali v skupino, ki je prejela placebo (mediana trajanja 105 dni [razpon od 8 dni do 441 dni]), dokler ni prišlo do relapsasimptomov shizofrenije v različno dolgi dvojno slepi fazi. Preskušanje je bilo predčasno prekinjeno zaradi učinkovitosti zdravila, saj so pri bolnikih, ki so se zdravili s paliperidonom, opazili pomembno daljši čas do relapsa ($p < 0,0001$, slika 1) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 4,32; 95% IZ: 2,4-7,7).



Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do relapsa – vmesna analiza (niz vmesnih analiz pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij paliperidona za vse podskupine pediatrične populacije s shizofrenijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Paliperidonijev palmitat je ester palmitinske kisline in paliperidona in je predzdravilo paliperidona. Zaradi izjemno majhne topnosti v vodi se po intramuskularnem injiciranju paliperidonijev palmitat počasi raztaplja, nato pride do hidrolize v paliperidon in absorpcije v sistemski krvi obtok. Po enkratnem intramuskularnem odmerku se koncentracije paliperidona v plazmi postopoma večajo in pri mediani vrednosti T_{max} 13 dni dosežejo največje koncentracije v plazmi. Sproščanje učinkovine se začne že 1. dan in traja vsaj 4 mesece.

Po intramuskularnem injiciranju enkratnih odmerkov (25-150 mg) v deltoidno mišico, so v povprečju opazili za 28% večjo vrednost C_{max} kot pri injiciranju v glutealno mišico. Uvajalni intramuskularni injiciranja v deltoidno mišico (150 mg prvi dan in 100 mg osmi dan) omogočata hitro doseganje terapevtske koncentracije. Mehanizem sproščanja in režim odmerjanja paliperidona zagotavljata vzdrževanje terapevtskih koncentracij. Po injiciranju paliperidona v odmerkih od 25 do 150 mg je bila skupna izpostavljenost paliperidonu sorazmerna z odmerkom. C_{max} pa je bila manj kot sorazmerna z odmerki, večjimi od 50 mg. Povprečno razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja pri 100 mg odmerku paliperidona je bilo po injiciranju v glutealno mišico 1,8, v deltoidno pa 2,2. Mediana vrednost navideznega razpolovnega časa paliperidona po injiciranju paliperidona v razponu odmerkov od 25 do 150 mg je bila od 25 do 49 dni.

Absolutna biološka uporabnost paliperidonijevega palmitata po injiciranju paliperidona je 100 %.

Po injiciranju paliperidonijevega palmitata se (+) in (-) enantiomera med seboj pretvorita tako, da je razmerje AUC med (+) in (-) enantiomerom približno 1,6-1,8.

Vezava racemnega paliperidona na plazemske beljakovine je približno 74%.

Biotransformacija in izločanje

En teden po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 1 mg ¹⁴C-paliperidona s takojšnjim sproščanjem, se je 59 % odmerka izločilo nespremenjenega z urinom, kar kaže, da se paliperidon v jetrih ne presnavlja v veliki meri. Približno 80% uporabljene radioaktivnosti so odkrili v urinu, 11% pa v blatu. *In vivo* so odkrili štiri presnovne poti, od katerih nobena ni predstavljala več kot 6,5% odmerka: dealkilacija, hidroksilacija, dehidrogenacija in cepitev benzizoksazola. Čeprav študije *in vitro* kažejo da pri presnovi paliperidona sodelujeta tudi encima CYP2D6 in CYP3A4, *in vivo* ni dokazov, da bi ta dva izoencima imela pomembno vlogo pri presnovi paliperidona. Analize populacijske farmakokinetike niso pokazale nobene razlike v navideznem očistku paliperidona po zaužitju peroralnega paliperidona med bolniki s hitro in počasno presnovo substratov encima CYP2D6. Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da paliperidon bistveno ne zavira presnove zdravil, ki se presnavljajo z izoencimi citokroma P450, vključno s CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 in CYP3A5.

Študije *in vitro* so pokazale, da je paliperidon substrat P-gp in šibek zaviralec P-gp pri velikih koncentracijah. Podatkov *in vivo* ni, klinična pomembnost pa ni znana.

Dolgodelujoči injicirani paliperidonijev palmitat v primerjavi s peroralnim paliperidonom s podaljšanim sproščanjem.

Zdravilo Niapelf je zasnovano tako, da se daje paliperidon en mesec, medtem ko seperoralni paliperidon s podaljšanim sproščanjem jemlje vsak dan. Uvajalni režim zdravila Niapelf (150 mg/100 mg v deltoidno mišico 1. dan/8. dan) je bil zasnovan tako, da se hitro doseže koncentracije paliperidona v stanju dinamičnega ravnovesja, kadar se zdravljenje uvaja brez peroralnih zdravil.

Na splošno so bile celokupne plazemske koncentracije injiciranja paliperidona ob uvajanju znotraj v razponu izpostavljenosti 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem. Uporaba uvajalnega režima injiciranja paliperidona je omogočila, da so plazemske koncentracije pri bolnikih ostale znotraj razpona izpostavitve 6-12 mg peroralnega paliperidona s podaljšanim sproščanjem, tudi v dneh prednaslednjim odmerkom (8. in 36. dan). Zaradi razlike v mediani farmakokinetičnih profilov med obema zdraviloma, je pri neposredni primerjavi njunih farmakokinetičnih lastnosti potrebna previdnost.

Okvara jeter

Paliperidon se v jetrih presnavlja v manjšem obsegu. Čeprav paliperidona niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka. V študiji peroralnega paliperidona pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovilestvici) so bile koncentracije prostega paliperidona v plazmi podobne kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter paliperidona niso preučevali.

Okvara ledvic

Izločanje enkratnega odmerka 3 mg paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem so preučevali pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Izločanje paliperidona se je zmanjšalo skladno z oceno zmanjševanja očistka kreatinina. Skupni očistek paliperidona se je pri preiskovancih z okvaro ledvic v povprečju zmanjšal za 32% pri blagi (CrCl = 50 do < 80 ml/min), 64% pri zmerni (CrCl = 30 do < 50 ml/min) in 71% pri hudi (CrCl = 10 do < 30 ml/min) okvari ledvic, kar je skladno s povprečnim povečanjem izpostavitve (AUC_{inf}) 1,5-, 2,6- oziroma 4,8-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

Zaradi majhnega števila podatkov o zdravlilu Niapelf pri preiskovancih z blago okvaro ledvic in farmakokinetičnih simulacij je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale nobenih razlik v farmakokinetiki zdravila pri uporabi v različnih starostnih skupinah.

Indeks telesne mase (ITM)/telesna masa

Farmakokinetične študije paliperidonijevega palmitata so pokazale nekoliko manjše (10-20%) koncentracije paliperidona v plazmi pri bolnikih s prekomerno telesno maso v primerjavi z bolniki z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetike populacije iz študij s peroralnim paliperidonom ne kaže na z raso povezane razlike v farmakokinetiki paliperidona po uporabi injekcij paliperidona.

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik. Kajenje

Na podlagi študij *in vitro*, v katerih so uporabili humane jetrne encime, so ugotovili, da paliperidon ni substrat za encim CYP1A2, zato kajenje ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko paliperidona. Vpliv kajenja na farmakokinetiko paliperidona pri uporabi injekcij paliperidona niso preučevali. Analiza farmakokinetike populacije podatkov na osnovi peroralnega paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je pokazala nekoliko manjšo izpostavljenost paliperidonu pri kadilcih kot pri nekadilcih. Razlika verjetno ni klinično pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti z večkratnimi odmerki intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata (v obliki 1-mesečnih injekcij) in peroralnega paliperidona na podganah in psih so večinoma pokazale farmakološke učinke, kot so sedacija ter učinki prolaktina na mlečne žleze in spolovila. Pri živalih, ki so jim aplicirali paliperidonijev palmitat, so opazili vnetno reakcijo na mestu intramuskularnega injiciranja. V nekaterih primerih se je pojavil absces.

V študijah razmnoževanja pri podganah z uporabo peroralnega paliperidona, ki se, tako pri podganah kot pri človeku, v velikem obsegu pretvarja v paliperidone, so opazili neželene učinke v smislu zmanjšanja porodne teže in preživetja mladičev. Po intramuskularnem injiciranju paliperidonijevega palmitata brejim podganam, pri čemer je bil največji odmerek (160 mg/kg/dan), kar ustreza 4,1-kratni izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku (150 mg) pri človeku, niso opazili škodljivih učinkov zazarodek ali malformacij. Drugi antagonisti dopamina so po odmerjanju brejim živalim povzročili negativne učinke na učenje in motorični razvoj mladičev.

Paliperidonijev palmitat in paliperidon nista bila genotoksična. V študijah kancerogenosti peroralnega paliperidona na podganah in miših so opazili povečano pogostnost adenomov hipofize (pri miših), adenomov endokrinega dela trebušne slinavke (pri podganah) in adenomov mlečnih žlez (pri obeh vrstah). Kancerogenost intramuskularno injiciranega paliperidonijevega palmitata so ocenili pri podganah. Pri odmerkih 10, 30 in 60 mg/kg/mesec je bila pojavnost adenokarcinomov mlečnih žlez pri samicah podgan statistično značilno povečana. Pri podganjih samcih so ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti adenomov in karcinomov mlečnih žlez, in sicer pri odmerkih 30 in 60 mg/kg/mesec, kar je enako 1,2-oziroma 2,2-kratni izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri človeku (150 mg). Ti tumorji so lahko povezani s podaljšanim antagonističnim delovanjem na dopaminskih receptorjih D2 in hiperprolaktinemijo. Pomen teh ugotovitev o tumorjih pri glodalcih za tveganje pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20
makrogol
citronska kislina monohidrat (E-330)
natrijev fosfat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid (E-524) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (kopolimer cikloolefina) z batnim zamaškom, varovalom in vrhnjo zaporko (iz bromobutilne gume) ter varnostno iglo velikosti 0,72 mm x 38,1 mm (1½ palca, velikost 22G) in varnostno iglo velikosti 0,64 mm x 25,4 mm (1 palec, velikost 23G).

Velikosti pakiranj:

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 igli.

Pakiranje za uvajanje zdravljenja:

Ena škatla vsebuje 1 škatlo zdravila Niapelf 150 mg in 1 škatlo zdravila Niapelf 100 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/006

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

Datum prve odobritve:

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJESERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZAPROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO INUČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalec), odgovornega za sproščanje serije

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

ali

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 25 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E330), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Niapelf 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIHOVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Niapelf 25 mg injekcijapaliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,25 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat, v količini, ki ustreza 50 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E-330), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E-524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

EU/1/24/1795/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Niapelf 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Niapelf 50 mg injekcijapaliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 mL

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 75 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E-330), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E-524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Niapelf 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIHOVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Niapelf 75 mg injekcijapaliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,75 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjempaliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E-330), dinatrijevfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E-524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Niapelf 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Niapelf 100 mg injekcijapaliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Niapelf 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E-330), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E-524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga

2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Niapelf 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Niapelf 150 mg injekcijapaliperidon
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
KOMPLET ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA
ZUNANJA OVOJNINA (Z MODRIM OKENCEM)**

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 150 mg
Niapelf 100 mg
suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Niapelf 150 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.
Niapelf 100 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E-330), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E-524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem komplet za uvedbo zdravljenja
Ena škatla vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi:
1 napolnjena injekcijska brizga s 150 mg paliperidona in 2 igli
1 napolnjena injekcijska brizga s 100 mg paliperidona in 2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Niapelf 150 mg
Niapelf 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:SN:NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (150 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA, KOMPLET ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA – BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Niapelf 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 150 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E-330), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E-524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem za 1. dan
1 napolnjena injekcijska brizga
2 igli

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Niapelf 150 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (100 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA, KOMPLET ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA – BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Niapelf 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem paliperidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje paliperidonijev palmitat v količini, ki ustreza 100 mg paliperidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 20, makrogol, citronska kislina monohidrat (E-330), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid (E-524), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINAsuspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem za 8. dan
1 napolnjena injekcijska brizga
2 igli**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo! intramuskularna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/24/1795/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Niapelf 100 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Niapelf 25 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 50 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 75 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 100 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
Niapelf 150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

paliperidon

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Niapelf in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Niapelf vsebuje učinkovino paliperidon, ki pripada skupini antipsihotičnih zdravil. Uporablja se za vzdrževalno zdravljenje simptomov shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom.

Če ste se odzvali na prejšnje zdravljenje s paliperidonom ali risperidonom in imate blage ali zmerne simptome bolezni, vas bo zdravnik lahko začel zdraviti z zdravilom Niapelf brez predhodne stabilizacije s paliperidonom ali risperidonom.

Shizofrenija je bolezen s »pozitivnimi« in »negativnimi« simptomi. Pozitivni odražajo pretirano prisotnost simptomov, ki normalno niso prisotni. Na primer oseba s shizofrenijo sliši glasove ali vidi stvari, ki jih ni (halucinacije), verjame v stvari, ki niso resnične (blodnje) ali je nenavadno sumničava do drugih. Negativni odražajo pomanjkanje normalnih občutkov ali vedenj. Na primer oseba s shizofrenijo je otopela in se čustveno ne odziva ali ima težave pri jasnem in logičnem govorjenju. Ljudje s to boleznijo so lahko tudi depresivni, tesnobni, imajo občutek krivde ali so napeti. Paliperidon pomaga lajšati simptome vaše bolezni in preprečuje, da bi se ponovno pojavili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Niapelf

Ne uporabljajte zdravila Niapelf

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Niapelf se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Tega zdravila niso preučevali pri starejših bolnikih z demenco. Pri starejših bolnikih z demenco, ki so jih zdravili s podobnimi zdravili, je tveganje za možgansko kap in smrt povečano (glejte poglavje 4).

Vsa zdravila imajo neželene učinke. Nekateri neželeni učinki tega zdravila lahko poslabšajo simptome drugih bolezni, zato je pomembno, da se pogovorite z zdravnikom o morebitnih stanjih, ki se lahko poslabšajo med zdravljenjem s tem zdravilom:

- če imate Parkinsonovo bolezen
- če so vam kdaj diagnosticirali stanje s simptomi kot sta povišana telesna temperatura in mišična okorelost (znano tudi kot nevroleptični maligni sindrom)
- če so se pri vas kadar koli pojavili nenormalni gibi jezika ali obraza (tardivna diskinezija)
- če ste že imeli majhno število belih krvnih celic (ki bi jo lahko ali ne povzročilo drugo zdravilo)
- če imate sladkorno bolezen ali ste nagnjeni k sladkorni bolezni
- če ste imeli raka dojke ali tumor hipofize v možganih
- če imate srčno bolezen ali se zdravite za srčne bolezni in ste zato nagnjeni k nizkemu krvnemu tlaku
- če imate nizek krvni tlak, kadar nenadoma vstanete ali se usedete iz ležečega položaja
- če imate epilepsijo
- če imate težave z ledvicami
- če imate težave z jetri
- če imate podaljšano in/ali bolečo erekcijo
- če imate težave z nadzorovanjem telesne temperature ali se hitro pregrejete
- če imate nenormalno velike koncentracije hormona prolaktina v krvi ali imate tumor, ki je odvisen od prolaktina
- če ste imeli vi ali kdo drug v vaši družini krvne strdke, saj je jemanje antipsihotikov povezano z nastankom krvnih strdkov

Če imate katero izmed naštetih stanj, se posvetujte z zdravnikom. Morda vam bo želel spremeniti odmerek, ki ga jemljete, ali nekaj časa spremljati vaše zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, so zelo redko opazili nevarno majhno število določenih vrst belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo. Zdravnik vam bo morda spremljal število belih krvnih celic v krvi.

Tudi če ste dobro prenašali peroralni paliperidon ali peroralni risperidon, se lahko po injiciranju paliperidona redko pojavijo alergijske reakcije. Če opazite izpuščaj, vam oteče grlo, vas srbi ali imate težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč, ker so to lahki znaki resne alergijske reakcije.

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

Med jemanjem tega zdravila so pri bolnikih opazili sladkorno bolezen ali njeno poslabšanje, zato bo zdravnik preverjal, če imate znake povečane koncentracije sladkorja v krvi.

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

To zdravilo lahko zmanjša potrebo po bruhanju, zato lahko prikrije normalen odziv telesa na zaužitje strupenih snovi ali druga zdravstvena stanja.

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri osebah, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Niapelf

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

Sočasno jemanje tega zdravila s karbamazepinom (ki je zdravilo proti epilepsiji in stabilizator razpoloženja) bo morda treba prilagoditi odmerjanje tega zdravila.

To zdravilo deluje predvsem na možgane, zato uporaba drugih zdravil (kot so druga psihiatrična zdravila, opiodi, antihistaminiki in zdravila za spanje), ki tudi delujejo na možgane, lahko povzroči prekomerno izraženost neželenih učinkov kot je zaspanost, ali druge učinke na možgane.

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

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

To zdravilo lahko povzroči nepravilnosti na elektrokardiogramu (EKG), ki se kaže kot podaljšano potovanje impulza skozi določen del srca (imenovano tudi »podaljšanje intervala QT«). Med druga zdravila s takim učinkom sodijo nekatera zdravila za zdravljenje srčnega ritma, nekatera zdravila za zdravljenje okužb in drugi antipsihotiki.

Če ste že kdaj imeli epileptične napade, lahko to zdravilo poveča tveganje za ponovitev napadov. Med druga zdravila s takim učinkom sodijo nekatera zdravila za zdravljenje depresije, nekatera zdravila za zdravljenje okužb in drugi antipsihotiki.

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

Zdravilo Niapelf skupaj z alkoholom

Uživanju alkohola se je treba izogibati.

Nosečnost in dojenje

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

To zdravilo lahko z materinim mlekom prehaja do dojenčka in mu lahko škoduje, zato ne smete dojiti, če uporabljate to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo omotica, izčrpanost in težave z vidom (glejte poglavje 4). To je treba upoštevati v primerih, kadar je potrebna popolna budnost in pozornost, npr. med vožnjo avtomobila ali pri upravljanju strojev.

Zdravilo Niapelf vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Niapelf

To zdravilo vam bo injiciral zdravnik ali drug zdravstveni delavec. Zdravnik vam bo povedal, kdaj morate prejeti naslednjo injekcijo. Pomembno je, da ne izpustite načrtovanega odmerka. Če se ne morete udeležiti naročenega termina, takoj pokličite zdravnika, da vas čim prej naroči na drug termin.

Prvo (150 mg) in drugo (100 mg) injekcijo tega zdravila boste prejeli v zgornji del roke v razmiku približno enega tedna. Potem vam bodo zdravilo (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) injicirali v zgornji del roke ali v zadnjico enkrat na mesec.

Če vam zdravnik zamenja dolgodelujoče injekcije risperidona s tem zdravilom, boste prejeli prvo injekcijo tega zdravila (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) v zgornji del roke ali v zadnjico na datum ko je bila načrtovana vaša naslednja injekcija. Nato boste prejeli injekcijo (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) v zgornji del roke ali v zadnjico enkrat na mesec.

Glede na vaše simptome lahko zdravnik poveča ali zmanjša količino zdravila, ki jo boste prejeli na datum ko je bila načrtovana vaša naslednja mesečna injekcija.

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerek tega zdravila glede na delovanje ledvic. Če imate blago okvaro ledvic, vam bo zdravnik lahko zmanjšal odmerek zdravila. Če pa imate zmerno ali hudo okvaro ledvic, tega zdravila ne smete uporabljati.

Starejši

Če imate zmanjšano ledvično funkcijo, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek tega zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Niapelf, kot bi smeli

To zdravilo boste prejemali pod zdravniškim nadzorom, zato je malo verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek.

Pri bolnikih, ki so jim dali prevelik odmerek paliperidona, se lahko pojavijo naslednji simptomi: zaspanost ali sedacija, hiter srčni utrip, nizek krvni tlak, nenormalen elektrokardiogram (električno spremljanje delovanja srca) ali počasno in nenormalno premikanje obraza, telesa, rok ali nog.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Niapelf

Če prenehate prejemati injekcije, bodo učinki zdravila izginili. Uporabe tega zdravila ne smete prekiniti, razen če vam je to naročil zdravnik, saj se lahko znova pojavijo simptomi bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

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

Takoj obvestite zdravnika, če:

- opazite krvne strdke v venah, največkrat v venah nog (simptomi so oteklina, bolečina in rdečina noge). Krvni strdki lahko potujejo s krvjo v pljuča in povzročijo bolečine v prsnem košu in težko dihanje. Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- imate demenco in opazite nenadne spremembe svojega duševnega stanja, šibkost ali odrevenelost (največkrat ene strani) obraza, rok ali nog ali nerazločnost govora, četudi samo za kratek čas. To so lahko znaki možganske kapi.
- imate povišano telesno temperaturo, okorele mišice, se potite ali imate zmanjšano stopnjo zavesti (stanje, ki se imenuje nevroleptični maligni sindrom). Morda bo potrebna takojšnja zdravstvena oskrba.
- ste moški in se pri vas pojavi boleča ali dolgotrajna erekcija, ki se imenuje priapizem. Morda bo potrebna takojšnja zdravniška pomoč.

- imate nehotene ritmične gibe jezika, ust in obraza. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje s paliperidonom.
- če se pojavi huda alergijska reakcija, za katero so značilni povišana telesna temperatura, otekanje ust, obraza, ustnic ali jezika, zasoplost, srbenje, kožni izpuščaj in včasih padec krvnega tlaka (posledica »anafilahtične reakcije«). Tudi če ste dobro prenašali peroralni risperidon ali peroralni paliperidon, se redko lahko po injiciranju paliperidona pojavijo alergijske reakcije.
- če načrtujete operacijo na očesu, okulistu ne pozabite povedati, da prejimate to zdravilo. Med očesno operacijo zaradi zamegljenosti očesne leče (katarakta) se lahko zgodi, da šarenica (obarvanidel očesa) postane ohlapna (kar imenujemo sindrom ohlapne šarenice) in to lahko povzroči poškodbo očesa.
- veste, da imate nevarno majhno število določenih tipov belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo v krvi.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

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

- težave z uspanjem ali vzdrževanjem spanca

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

- simptomi prehlada, okužba sečil, občutek, da imate gripo
- paliperidon lahko zviša nivo hormona, ki ga imenujemo "prolaktin", kar pokaže krvna preiskava (kar lahko povzroči simptome ali pa ne). Če se pojavijo simptomi visokih koncentracij prolaktina, lahko vključujejo: (pri moških) otekanje prsi, težave pri doseganju erekcije ali vzdrževanju erekcije, ali druge težave pri spolnosti; (pri ženskah) nelagodje v dojkah, iztekanje mleka iz dojk, izostanek menstruacije ali druge težave z menstrualnim ciklom
- zvišana koncentracija sladkorja v krvi, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
- razdražljivost, depresija, tesnoba
- parkinsonizem: to stanje lahko vključuje upočasnjeno ali moteno gibanje telesa, občutek okorelosti ali zakrčenost mišic (kar povzroči krčevite oziroma sunkovite gibe), včasih celo občutek, da gibanje "zamrzne" in se nato nadaljuje. Drugi znaki parkinsonizma vključujejo počasne, negotove korake, tresenje v mirovanju, povečano izločanje sline in/ali slinjenje in brezizraznost obraza.
- nemir, občutek zaspanosti ali zmanjšana pozornost
- distonija: stanje, ki vključuje počasno in neprekinjeno krčenje mišic. Čeprav lahko distonija prizadene kateri koli del telesa (lahko povzroči nenormalno telesno držo), se pogosto pojavi na mišicah obraza, vključno z nenormalnimi gibi oči, ust, jezika ali čeljusti.
- omotica
- diskinezija: to stanje vključuje nehotene mišične gibe in lahko vključuje ponavljajoče krče ali trzajoče gibe ali trzanje
- tremor (tresenje)
- glavobol
- hiter srčni utrip
- visok krvni tlak
- kašelj, zamašen nos
- bolečina v trebuhu, bruhanje, slabost, zaprtje, driska, prebavne motnje, zobobol
- povišane koncentracije jetrnih transaminaz v krvi
- bolečina v kosteh ali mišicah, bolečina v hrbtu, bolečina v sklepih
- izguba menstruacije
- vročina, šibkost, utrujenost
- reakcija na mestu injiciranja, vključno s srbenjem, bolečino ali otekanjem

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

- pljučnica, okužba v prsnem košu (bronhitis), okužba dihalnih poti, okužba obnosnih votlin (sinusov), okužba mehurja, okužba ušes, glivična okužba nohtov, tonzilitis (vnetje mandljev), okužba kože
- zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število vrste belih krvnih celic, ki vas pomagajo varovati pred okužbami, slabokrvnost (anemija)
- alergijska reakcija
- sladkorna bolezen ali poslabšanje sladkorne bolezni, povišanje koncentracije insulina (hormon, ki uravnava sladkor v krvi) v krvi
- povečan apetit
- izguba apetita, ki vodi v nezadostno prehranjenost in majhno telesno maso
- povišane koncentracije trigliceridov (maščob) v krvi, povišane koncentracije holesterola v krvi
- motnje spanja, stanje vznosenosti (manija), zmanjšana spolna sla, nervoznost, nočne more
- tardivna diskinezija (nenadzorovano trzanje ali sunkoviti gibi, ki jih ne morete nadzorovati, na obrazu, jeziku ali drugih delih telesa). Takoj obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo nehoteni ritmični gibi jezika, ust in obraza. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.
- omedlevica, neprestana potreba po premikanju delov telesa, omotica pri vstajanju, motnje pozornosti, težave pri govoru, izguba ali nenormalno zaznavanje okusa, zmanjšana občutljivost kože na bolečino in dotik, občutek mravljinčenja, zbadanja ali odrevenelosti kože
- zamegljen vid, okužba oči ali "rožnato oko", suhe oči
- občutek vrtenja (vrtoglavica), zvenenje v ušesih, bolečina v ušesu
- motnje prevajanja med zgornjimi in spodnjimi deli srca, nenormalna električna prevodnost srca, podaljšanje intervala QT v zapisu aktivnosti srca, hiter srčni utrip pri vstajanju, počasen srčni utrip, nepravilnosti v spremljanju električne aktivnosti srca (elektrokardiogram ali EKG), občutek vibriranja ali močnega utripanja v prsnem košu (palpitacije)
- nizek krvni tlak, znižanje krvnega tlaka pri vstajanju (zato lahko nekateri ljudje, ki prejemajo to zdravilo, občutijo omedlevico, omotico ali izgubijo zavest ob hitrem vstajanju ali usedanju iz ležečega položaja)
- zadihanost, vnetje grla, krvavitev iz nosu
- neprijeten občutek v trebuhu, okužba želodca ali črevesja, oteženo požiranje, suha usta
- prekomerno izločanje plinov ali vetrov
- povišana koncentracija GGT (jetrnega encima, ki ga imenujemo gama glutamil transferaza) v krvi, povečana koncentracija jetrnih encimov v krvi
- urtikarija (koprivnica), srbenje, izpuščaji, izpadanje las, ekcem, suha koža, pordelost kože, akne, podkožni absces
- povečana koncentracija kreatin fosfokinaze (CPK) v krvi (encima, ki se včasih sprosti ob razpadanju mišic)
- mišični krči, okorelost sklepov, šibkost mišic
- uhajanje urina (nezmožnost nadzora), pogosto uriniranje, bolečine pri uriniranju
- težave pri doseganju ali vzdrževanju erekcije (erektilna disfunkcija), motnje ejakulacije, izostanek menstruacije ali druge motnje menstrualnega cikla (ženske), nastanek dojk pri moških, motnje v spolnosti, bolečina v dojkah, iztekanje mleka iz dojk
- otekanje obraza, ust, oči ali ustnic, otekline po telesu, rokah ali nogah
- zvišanje telesne temperature
- spremenjen način hoje
- bolečina v prsnem košu, neprijeten občutek v prsnem košu, slabo počutje
- otrdelost kože
- padci

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

- okužba očesa
- vnetje kože, ki ga povzroča vrsta pršice (garje), luščenje in srbenje lasišča ali kože
- povečano število eozinofilcev (vrste belih krvnih celic) v krvi
- zmanjšano število trombocitov (krvnih ploščic, ki pomagajo ustavitikrvavitve)
- tresenje glave

- neustrezno sproščanje hormona, ki uravnava količino izločenega urina
- prisotnost sladkorja v urinu
- življenjsko nevarni zapleti pri nenadzorovani sladkorni bolezni
- nizka koncentracija sladkorja v krvi
- prekomerno pitje vode
- negibnost ali neodzivnost v budnem stanju (katatonija)
- zmedenost
- hoja med spanjem
- čustvena otopelost
- nezmožnost doseganja orgazma
- nevroleptični maligni sindrom (zmedenost, zmanjšana stopnja zavesti ali nezavest, visoka telesna temperatura, in huda okorelost mišic), težave s krvnimi žilami v možganih, vključno z nenadno prekinitvijo prekrvavitve možganov (možganska kap ali "mini" kap), neodzivnost na dražljaje, zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije (epileptični krči), motnje ravnotežja
- nenormalna koordinacija
- glavkom (povišan tlak v notranjosti očesa)
- težave pri premikanju oči, zavijanje z očmi, preobčutljivost na svetlobo, povečano solzenje, rdeče oči
- atrijska fibrilacija (motnje srčnega ritma), nepravilen srčni utrip
- krvni strdki v pljučih, ki povzročajo bolečino v prsnem košu in oteženo dihanje. Če opazite katerega od teh simptomov, morate takoj poiskati zdravniško pomoč.
- krvni strdki v venah, največkrat v venah nog (simptomi so otekline, bolečina in rdečina noge). Če opazite katerega od teh simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- zardevanje težko dihanje med spanjem (začasno prenehanje dihanja med spanjem-spalna apneja)
- kongestija (zastajanje krvi v žilah) v pljučih, zapora dihalnih poti
- pokajoči zvoki v pljučih, piskajoče dihanje
- vnetje trebušne slinavke, otečen jezik, nezmožnost zadrževanja blata, zelo trdo blato
- zapora črevesja
- razpokane ustnice
- kožni izpuščaj zaradi zdravila, stanjšanje kože, prhljaj
- razpadmišičnih vlaken in bolečine v mišicah (rabdomioliza)
- otekanje sklepov
- nezmožnost odvajanja urina
- neprijeten občutek v dojkah, povečanje žlez v dojkah, povečanje dojk
- izcedek iz nožnice
- priapizem (dolgotrajna erekcija, ki lahko zahteva kirurško zdravljenje)
- zelo nizka telesna temperatura, mrazenje, občutek žeje
- simptomi odtegnitve zdravila
- kopičenje gnoja zaradi okužbe na mestu injiciranja, globoka okužba kože, cista na mestu injiciranja, modrica na mestu injiciranja

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- nevarno majhno število določenih vrst belih krvnih celic, ki jih potrebujete za obrambo pred okužbo v krvi
- huda alergijska reakcija, za katero so značilni povišana telesna temperatura, otekanje ust, obraza, ustnic ali jezika, zasoplost, srbenje, kožni izpuščaj in včasih padec krvnega tlaka
- nevarno prekomerno pitje vode
- s spanjem povezane motnje hranjenja
- koma zaradi neurejene sladkorne bolezni
- zmanjšanje kisika v delih telesa (zaradi zmanjšanega pretoka krvi)
- hitro, plitvo dihanje, pljučnica, povzročena z vdihnjeno hrano, motnje glasu
- zmanjšana peristaltika (gibanje črevesja), zaradi česar pride do zapore črevesja
- porumenelost kože in oči (zlatenica)

- hud ali življenje ogrožajoč izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, ki se lahko pojavi v ali okrog ust, nosu, oči in spolovil ter se razširi na druge dele telesa (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična-epidermalna nekroliza)
- resna alergijska reakcija z otekanjem, ki lahko zajame grlo in povzroči oteženo dihanje
- sprememba barve kože
- nenormalna telesna drža
- pri novorojenčkih mater, ki so v nosečnosti prejemale paliperidon, se lahko pojavijo neželeni učinki zdravila in/ali odtegnitveni simptomi, kot so razdražljivost, počasni ali dolgotrajni krči mišic, tresenje zaspanost, težave z dihanjem ali motnje hranjenja
- znižanje telesne temperature
- odmrle kožne celice in razjede na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Niapelf

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije Kaj vsebuje zdravilo Niapelf

Učinkovina je paliperidon.

Ena 25 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Niapelf vsebuje 39 mg paliperidonijevega palmitata.

Ena 50 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Niapelf vsebuje 78 mg paliperidonijevega palmitata.

Ena 75 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Niapelf vsebuje 117 mg paliperidonijevega palmitata.

Ena 100 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Niapelf vsebuje 156 mg paliperidonijevega palmitata.

Ena 150 mg napolnjena injekcijska brizga zdravila Niapelf vsebuje 234 mg paliperidonijevega palmitata.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

polisorbat 20

makrogol

citronska kislina monohidrat (E330)

dinatrijev fosfat

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

Izgled zdravila Niapelf in vsebina pakiranja

Zdravilo Niapelf je bela do sivkastobela suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem v napolnjeni injekcijski brizgi.

Eno pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 igli.
Komplet za uvedbo zdravljenja:
En paket vsebuje eno 150 mg in eno 100 mg pakiranje zdravila Niapelf.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona
Španija

Proizvajalec

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

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Strasse 23
Richrath, Langenfeld (Rheinland)
40764
Nemčija

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

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

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) 542 207

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.:+43 2236 320038

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

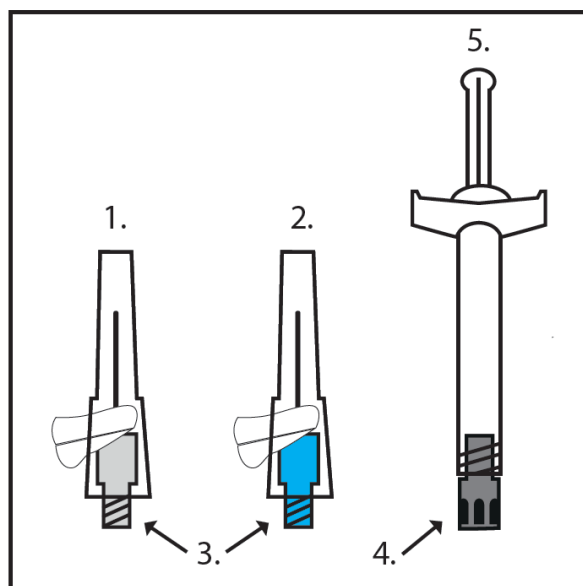
To navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju, ki jih mora prebrati skupaj z informacijami za predpisovanje (Povzetek glavnih značilnosti zdravila).

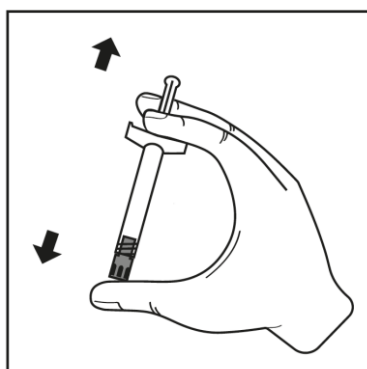
Suspenzija za injiciranje je namenjena samo enkratni uporabi. Pred uporabo jo je treba vizualno pregledati in preveriti, da ne vsebuje vidnih delcev. Suspenzije ne uporabite, če brizga vsebuje vidne delce.

Pakiranje vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo in 2 varnostni igli (velikosti 38,1 mm x 0,72 mm (1½ palca, velikost 22G) in velikosti 25,4 mm x 0,64 mm (1 palec, velikost 23G)) za intramuskularno injiciranje. Zdravilo Niapelf je na voljo tudi v pakiranju za uvedbo zdravljenja, ki vsebuje dve napolnjeni injekcijski brizgi (150 mg + 100 mg) in 2 dodatni varnostni igli.



1. 22G x 1½ palca (siv nastavek)
2. 23G x 1 palec (moder nastavek)
3. napolnjena injekcijska brizga
4. nastavek
5. vrhnja zaporka

1. Brizgo močno pretresajte vsaj 10 sekund, da postane suspenzija homogena.



2. Izberite ustrezno iglo.

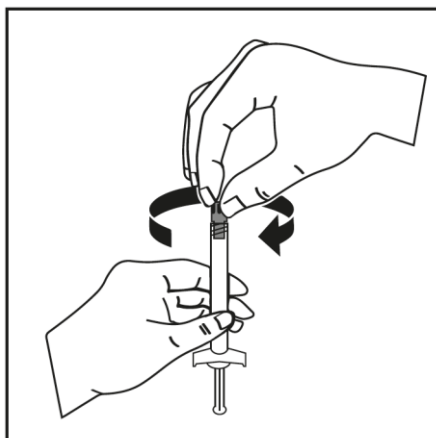
Prvi uvajalni odmerek zdravila Niapelf (150 mg) se injicira na dan 1 v DELTOIDNO mišico in uporabi iglo za injiciranje v DELTOIDNO mišico. Drugi uvajalni odmerek zdravila Niapelf (100 mg) se prav tako injicira v DELTOIDNO mišico čez en teden (na dan 8) in uporabi iglo za injiciranje v DELTOIDNO mišico. Če bolnik preide z dolgodelujoče injekcije risperidona na zdravilo Niapelf, lahko ob naslednjem načrtovanem injiciranju prejme prvo injekcijo zdravila Niapelf (v odmerkih od 25 mg do 150 mg) v DELTOIDNO ali v GLUTEALNO mišico, pri čemer je treba uporabiti pravo iglo za mesto injiciranja.

Mesečna vzdrževalna injekcija se lahko injicira v DELTOIDNO ali v GLUTEALNO mišico in uporabi pravo iglo za mesto injiciranja.

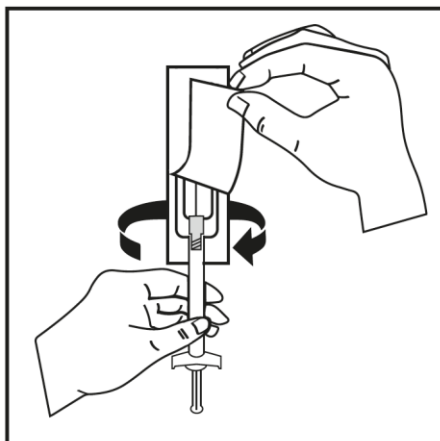
Če bolnik tehta < 90 kg, za injiciranje v DELTOIDNO mišico uporabite iglo velikosti 25,4 mm x 0,64 mm (1 palec, **23 G**) (igla z **modrim** nastavkom); če bolnik tehta ≥ 90 kg, pa uporabite iglo velikosti 38,1 mm x 0,72 mm (1½- palca, **22 G**) (igla s **sivim** nastavkom).

Za injiciranje v GLUTEALNO mišico uporabite iglo velikosti 38,1 mm x 0,72 mm (1½- palca, **22 G**) (igla s **sivim** nastavkom).

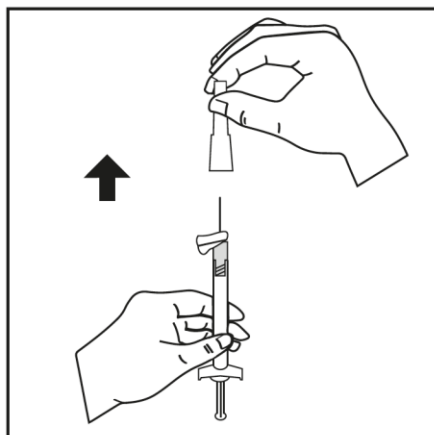
3. Medtem ko držite brizgo pokonci, gumijasto vrhnjo zaporko odstranite z nežnim vrtenjem.



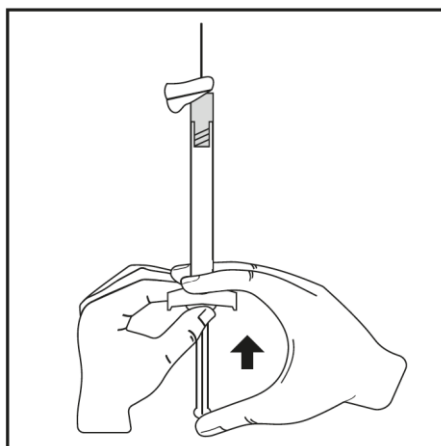
4. Vrečko z varnostno iglo odlepite do polovice. Z odvzemom vrečke zgrabite ovojnico igle. Varnostno iglo pritrdite na priključek luer na brizgi z lahkim zasukom v smeri urinega kazalca.



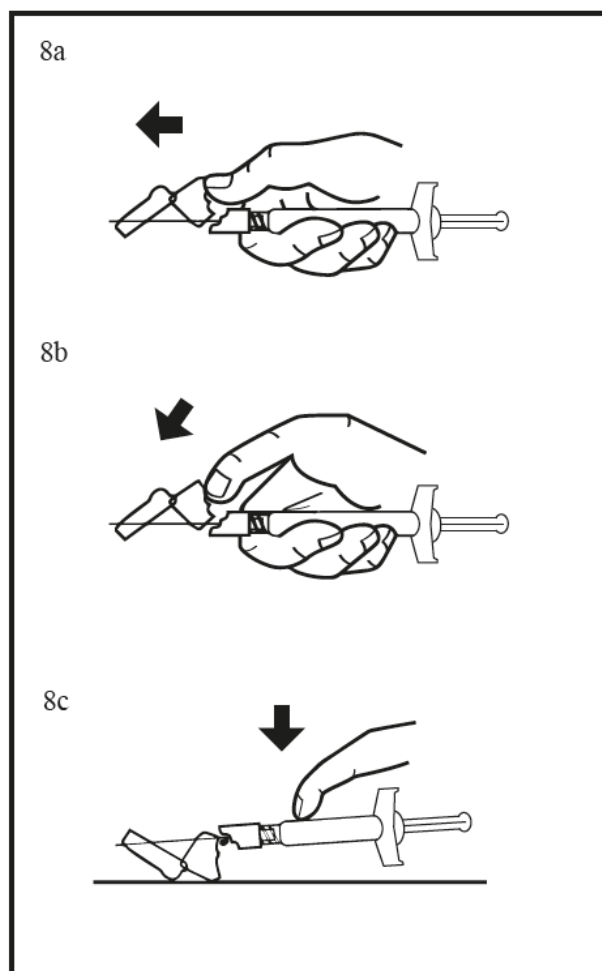
5. Pokrovček igle potegnite z igle. Pokrovčka ne upogibajte, saj se lahko spoj med iglo in brizgozrahlja.



6. Brizgo z iglo postavite v pokončen položaj, da odstranite zrak. Zrak iz brizge odstranite tako, da bat previdno potiskate navzgor.



7. Celotno vsebino intramuskularno injicirajte počasi, globoko v izbrano deltoidno ali glutealnimišico bolnika. **Ne injicirajte intravaskularno ali subkutano.**
8. Ko je injiciranje končano, uporabite palec ali prst ene roke (8a, 8b) ali plosko površino (8c), da aktivirate sistem za zaščito igle. Sistem je popolnoma aktiviran, ko zaslišite klik. Brizgo skupaj z iglo ustrezno zavržite.



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.