

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Niapelf 25 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
Niapelf 50 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
Niapelf 75 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
Niapelf 100 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
Niapelf 150 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 25 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 25 mg paliperidona (*paliperidonum*).

### 50 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 50 mg paliperidona (*paliperidonum*).

### 75 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 75 mg paliperidona (*paliperidonum*).

### 100 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 100 mg paliperidona (*paliperidonum*).

### 150 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 150 mg paliperidona (*paliperidonum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

Suspensija ir balta vīdiz gandrīz balta. Suspensija ir pH neitrāla (apmēram 7,0).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Niapelf ir indicēts pieaugušu šizofrēnijas pacientu, kuru stāvoklis stabilizēts ar paliperidonu vai risperidonu, uzturošajai terapijai.

Atsevišķiem pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju un iepriekš bijušu reakciju pret iekšķīgi lietotu paliperidonu vai risperidonu, Niapelf var lietot bez iepriekšējas stabilizēšanas ar perorālu terapiju, ja psihotiskie simptomi ir viegli līdz vidēji smagi un nepieciešama ilgstošas iedarbības injicējama terapija.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Paliperidona terapiju ieteicams sākt ar 150 mg devu 1. dienā, kam pēc nedēļas sekotu 100 mg (8. dienā), gan vienu, gan otru devu ievadot deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trešā deva jālieto vienu mēnesi pēc otrās sākumdevas. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 75 mg; dažiem pacientiem piemērotas var izrādīties mazākas vai lielākas devas ieteicamajā intervālā no 25 mg līdz 150 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei. Pacienti ar lieko ķermeņa masu vai aptaukošanos var būt nepieciešamas lielākās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai sēžas muskulī.

Uzturošo devu var koriģēt katru mēnesi. Koriģējot devu, jāņem vērā Niapelf ilgstošā darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu), jo uzturošo devu iedarbība pilnībā izpaužies, iespējams, pēc vairākiem mēnešiem.

*Pāreja no perorāli lietota ilgstošās darbības paliperidona vai perorāli lietota risperidona uz Niapelf*  
Niapelf lietošana jāsāk saskaņā ar aprakstu 4.2. apakšpunkta sākumā. Niapelf ikmēneša uzturošās terapijas laikā pacientiem, kuru stāvoklis iepriekš stabilizēts, izmantojot dažādas paliperidona ilgstošās darbības tablešu devas, analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību var sasniegt, veicot injekcijas. Niapelf uzturošās terapijas devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analogisku līdzsvara stāvokļa iedarbību, ir norādītas šeit:

<b>Paliperidona ilgstošās darbības tablešu un Niapelf devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību uzturošās terapijas laikā</b>	
<b>Paliperidona ilgstošās darbības tablešu deva līdz šim</b>	<b>Niapelf injekcija</b>
3 mg dienā	25-50 mg vienu reizi mēnesī
6 mg dienā	75 mg vienu reizi mēnesī
9 mg dienā	100 mg vienu reizi mēnesī
12 mg dienā	150 mg vienu reizi mēnesī

Iepriekš lietotās perorālās paliperidona vai risperidona zāles Niapelf lietošanas sākumā var pārtraukt lietot. Dažus pacientus var labvēlīgi ietekmēt pakāpeniska lietošanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuri pāriet no lielākām paliperidona perorālām devām (piemēram, 9-12 mg dienā) uz Niapelf injekcijām sēžas muskulī, pirmajos 6 mēnešos pēc pārejas var būt zemāka koncentrācija plazmā, tādēļ kā alternatīvu iespēju var apsvērt injekciju ievadīšanu deltveida muskulī pirmos 6 mēnešus.

### *Pāreja no ilgstošās darbības risperidona injekcijām uz Niapelf*

Lai no iepriekš lietotām ilgstošās darbības risperidona injekcijām pārietu uz Niapelf, terapija jāsāk, kārtējās injekcijas vietā ievadot Niapelf. Pēc tam Niapelf jāievada reizi mēnesī. Vienu nedēļu ilga terapijas sākšanas režīms ar intramuskulārām injekcijām (attiecīgi 1. un 8. dienā), kas aprakstīts 4.2. apakšpunkta sākumā, nav nepieciešams. Pacienti, kuru stāvoklis jau ir stabilizēts, izmantojot dažādas risperidona ilgstošās darbības injekciju devas, analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību uzturošās terapijas laikā var sasniegt ar šādām Niapelf devām vienu reizi mēnesī:

<b>Risperidona ilgstošās darbības injekciju un Niapelf devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību</b>	
<b>Risperidona ilgstošās darbības injekcijas deva līdz šim</b>	<b>Niapelf injekcija</b>
25 mg reizi 2 nedēļās	50 mg vienu reizi mēnesī
37,5 mg reizi 2 nedēļās	75 mg vienu reizi mēnesī
50 mg reizi 2 nedēļās	100 mg vienu reizi mēnesī

Antipsihotisko zāļu lietošanas pārtraukšana jāveic saskaņā ar atbilstošo zāļu izrakstīšanas informāciju. Ja Niapelf lietošana tiek pārtraukta, ir jāņem vērā tā ilgstošā iedarbība. Periodiski atkārtoti jāizvērtē ekstrapiramidālos simptomus (EPS) izraisījušo zāļu lietošanas nepieciešamība.

### Izlaistas devas

#### *Kā novērst devu izlaišanu*

Niapelf terapijas sākšanas otro devu ieteicams ievadīt vienu nedēļu pēc pirmās devas. Lai neizlaistu devu, pacientiem otro devu drīkst ievadīt 4 dienas pirms vai pēc vienas nedēļas termiņa (8. dienā). Līdzīgi arī trešo devu un nākamās devas pēc terapijas sākšanas režīma ir ieteicams ievadīt vienu reizi mēnesī. Lai neizlaistu ikmēneša devu, pacientiem zāles drīkst injicēt 7 dienas pirms vai pēc viena mēneša termiņa.

Ja Niapelf otrajai injekcijai paredzētais datums (8. diena  $\pm$  4 dienas) ir nokavēts, terapija no jauna jāatsāk atbilstoši tam, cik laika ir pagājis kopš pirmās injekcijas pacientam.

#### *Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (< 4 nedēļas pēc pirmās injekcijas)*

Ja kopš pirmās injekcijas pagājušas mazāk nekā 4 nedēļas, pacientam iespējami drīz deltveida muskulī jāievada otrā 100 mg injekcija. Trešā Niapelf injekcija (75 mg) deltveida vai sēžas muskulī jāievada 5 nedēļas pēc pirmās injekcijas (neatkarīgi no otrās injekcijas ievadīšanas laika). Pēc tam jāīsteno parastā ikmēneša injekciju shēma, deltveida vai sēžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu individuālajai panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

#### *Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (4-7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)*

Ja kopš Niapelf pirmās injekcijas pagājušas 4-7 nedēļas, devu ievadīšana jāatsāk, ievadot divas 100 mg devas saskaņā ar šeit norādīto shēmu.

1. Pēc iespējas ātrāk veikt viena injekciju deltveida muskulī.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī pēc vienas nedēļas.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai sēžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu individuālajai panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

#### *Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (> 7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)*

Ja kopš Niapelf pirmās injekcijas pagājušas vairāk nekā 7 nedēļas, devu ievadīšana jāatsāk, kā aprakstīts norādījumos par Niapelf terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

#### *Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no 1 mēneša līdz 6 nedēļām)*

Pēc terapijas sākšanas Niapelf ieteicams injicēt reizi mēnesī. Ja kopš pēdējās injekcijas pagājušas mazāk nekā 6 nedēļas, iespējami drīz jāievada iepriekšējā stabilizētā stāvokļa deva, zāles pēc tam ievadot reizi mēnesī.

#### *Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no > 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem)*

Ja kopš pēdējās Niapelf injekcijas pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas, ieteicams rīkoties atbilstoši šīm norādēm.

#### *Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar devu no 25 līdz 100 mg*

1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot devu, ar kuru pacienta stāvoklis tika stabilizēts iepriekš.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī (tāda pati deva) pēc nedēļas (8. dienā).
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai sēžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu individuālajai panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

#### *Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar 150 mg*

1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot 100 mg.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī pēc nedēļas (8. dienā), ievadot 100 mg.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai sēžas muskulī ievadot 25–

150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu individuālajai panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

#### *Izlaista ikmēneša uzturošā deva (> 6 mēnešiem)*

Ja kopš Niapelf pēdējās injekcijas pagājuši vairāk nekā 6 mēneši, devu ievadīšana jāsāk, kā tas aprakstīts norādījumos par Niapelf terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Zāļu drošums un efektivitāte cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav noteikta.

Kopumā paliperidona ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru funkciju ir tāda pati kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru funkciju. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem nieru funkcija, iespējams, ir pavājināta, devas varbūt būs jāpielāgo (skatīt *Nieru darbības traucējumi* tālāk tekstā, kur ir ieteikumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Paliperidona iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no  $\geq 50$  līdz  $< 80$  mL/min.) ieteicamā paliperidona terapijas sākšanas deva ir 100 mg terapijas 1. dienā un 75 mg pēc vienas nedēļas, abas devas ievadot deltveida muskulī. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 50 mg, bet ieteicamais devu diapazons ir 25–100 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Paliperidons nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 50$  mL/min.) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Ņemot vērā pieredzi paliperidona perorālās zāļu formas lietošanā, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Tā kā paliperidona iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tad, ārstējot šādus pacientus, jārikojas piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Paliperidona drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Niapelf ir paredzēts tikai ievadīšanai intramuskulāri. To nedrīkst ievadīt citos veidos. Tas lēni jāievada dziļi deltveida vai gluteālajā muskulī. Katra injekcija ir jāievada veselības aprūpes speciālistam. Zāļu deva ir jāievada ar vienu injekciju. Devu nedrīkst ievadīt ar vairākām injekcijām.

1. un 8. dienā injicējamās terapijas sākšanas devas jāievada deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai sēžas muskulī. Par pāreju no injekcijām sēžas muskulī uz injekcijām deltveida muskulī (un pretēji) ir jālemj, ja pacients nepanes sāpes vai injekcijas vietā ir nepatīkamas sajūtas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat ieteicams arī kārtējo injekciju periodiski ievadīt ķermeņa otrā pusē, mainīt kreiso un labo pusi (skatīt tālāk tekstā).

Norādes par to, kā lietot Niapelf un rīkoties ar to, izklāstītas lietošanas instrukcijā (informācija paredzēta medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem).

#### *Ievadīšana deltveida muskulī*

Paliperidona terapijas sākšanas un uzturošo devu ievadīšanai deltveida muskulī ieteicamais adatas izmērs ir jānosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masa. Ja pacienta ķermeņa masa ir  $\geq 90$  kg, ieteicams izmantot 1½ collas, 22. kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm). Ja pacienta ķermeņa masa ir  $< 90$  kg, ieteicams izmantot 1 collas, 23. kalibra adatu (25,4 mm x 0,64 mm). Katra nākamā injekcija deltveida muskulī jāievada pretējās puses deltveida muskulī.

#### *Ievadīšana sēžas muskulī*

Paliperidona uzturošo devu ievadīšanai sēžas muskulī ieteicamais adatas izmērs ir 1½ collas, 22. kalibra (38,1 mm x 0,72 mm). Zāles jāievada sēžas muskuļa augšējā ārējā kvadrantā. Katra nākamā injekcija sēžas muskulī jāievada pretējās puses sēžas muskulī.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, risperidonu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Lietošana, ārstējot pacientus, kas ir akūtā uzbudinājuma vai smagā psihotiskā stāvoklī

Paliperidonu nedrīkst izmantot, lai kontrolētu akūtu uzbudinājuma vai smagu psihotisku stāvokli, ja simptomu kontrole ir jānodrošina nekavējoties.

#### QT intervāls

Piesardzība ir nepieciešama, ja paliperidons tiek izrakstīts pacientam ar diagnosticētu sirds un asinsvadu sistēmas slimību vai ja pacienta ģimenes anamnēzē ir konstatēta QT intervāla pagarināšanās, kā arī gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu.

#### Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Lietojot paliperidonu, ziņots par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (NMS), ko raksturo hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, apziņas traucējumi un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis serumā. Šī sindroma gadījumā papildu klīniskās pazīmes var būt arī mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam attīstās pazīmes vai simptomi, kas liecina par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu, ir jāpārtrauc paliperidona lietošana.

#### Tardīvā diskinēzija/ekstrapiramidālie simptomi

Uzskata, ka zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām spēj ierosināt tardīvo diskinēziju, ko raksturo ritmiskas, patvaļīgas, gribai nepakļautas kustības, īpaši mēles un/vai sejas kustības. Parādoties tardīvās diskinēzijas pazīmēm un simptomiem, ir jālemj par visu antipsihotisko līdzekļu, ieskaitot paliperidona, lietošanas pārtraukšanu.

Piesardzība nepieciešama, ja pacienti vienlaicīgi saņem gan psihostimulatorus (piemēram, metilfenidātu), gan paliperidonu, jo, pielāgojot vienu vai abu zāļu devu, var attīstīties ekstrapiramidāli simptomi. Ieteicams pakāpeniski pārtraukt terapiju ar stimulējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Leikopēnija, neutropēnija un agranulocitoze

Paliperidona lietošanas laikā ziņots par leikopēnijas, neutropēnijas un agranulocitozes rašanās gadījumiem. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ļoti reti ( $< 1/10\ 000$  pacientiem) ziņots par agranulocitozi.

Pacienti, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīgi samazināts leikocītu skaits vai zāļu ierosināta leikopēnija/neitropēnija, terapijas pirmajos mēnešos jānovēro, un tad, ja rodas pirmās klīniski nozīmīgas leikocītu skaita samazināšanās pazīmes un nav citu iespējamu tās cēloņu, paliperidona lietošana jāpārtrauc. Rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem ar klīniski nozīmīgu neitropēniju nerodas drudzis un citi infekcijas simptomi vai pazīmes, un tad, ja šādi simptomi vai pazīmes rodas, nekavējoties jāsāk atbilstoša terapija. Pacientiem ar smagu neitropēniju (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $< 1 \times 10^9/l$ ) paliperidona lietošana jāpārtrauc un līdz leikocītu skaita normalizācijai to skaits jākontrolē.

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuriem iepriekš bijusi perorāla risperidona vai perorāla paliperidona panesamība, retos gadījumos radušās anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.1. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakciju rašanās gadījumā jāpārtrauc paliperidona lietošana, jāuzsāk vispārēji balstterapijas pasākumi, ja tie klīniski piemēroti un pacients jānovēro, līdz pazīmes un simptomi ir izzuduši (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

#### Hiperglikēmija un cukura diabēts

Paliperidona lietošanas laikā ir ziņots par hiperglikēmijas un cukura diabēta rašanos, pirms terapijas esoša cukura diabēta paasinājumu, ieskaitot diabētisku komu un ketoacidozi. Ieteicama piemērota klīniska uzraudzība atbilstoši izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Jānovēro, vai pacientiem, kas lieto paliperidonu, nerodas hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), bet pacientiem ar cukura diabētu regulāri jākontrolē iespējama glikozes līmeņa kontroles pasliktināšanās.

#### Kermeņa masas palielināšanās

Paliperidona lietošanas laikā ziņots par nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Regulāri jākontrolē ķermeņa masa.

#### Lietošana pacientiem, kuriem ir prolaktīnkarīgi audzēji

Audu kultūru pētījumi liecina, ka prolaktīns var stimulēt cilvēka krūts audzēju šūnu augšanu. Laigan klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos pārliecinoša saistība ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu nav pierādīta, tomēr, ārstējot pacientus ar attiecīgu slimības vēsturi, ieteicams rīkoties piesardzīgi. Paliperidons piesardzīgi jālieto pacientiem ar audzēju, kas varētu būt prolaktīnkarīgs.

#### Ortostatiska hipotensija

Paliperidons daļai pacientu var ierosināt ortostatisko hipotensiju, jo šīm zālēm piemīt spēja bloķēt alfa receptorus.

Ņemot vērā trīs placebo kontrolētu, 6 nedēļas ilgu paliperidona ilgstošās darbības tablešu fiksētu devu (3, 6, 9 un 12 mg) pētījumu apkopotos rezultātus, ortostatiskā hipotensija konstatēta 2,5%personu, kuras tika ārstētas ar paliperidona perorālo formu, salīdzinot ar 0,8%personu, kuras bija saņēmušas placebo. Paliperidons jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu, išēmiju vai impulsu pārvades traucējumiem), cerebrovaskulāru slimību, kā arī stāvokļiem, kas veicina hipotensijas attīstību (piemēram, dehidratāciju un/vai hipovolēmiju).

#### Krampju lēkmes

Paliperidons jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir krampju lēkmes vai citi stāvokļi, kas var pazemināt krampju lēkmju sliekšni.

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem paliperidona koncentrācija plazmā ir palielināta, tāpēc pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devu ieteicams koriģēt. Paliperidons nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 mL/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase) nav pieejami. Jārīkojas piesardzīgi, ja paliperidonu lieto šādu pacientu ārstēšanai.

### Gados vecāki demences pacienti

Paliperidona iedarbība uz gados vecākiem demences pacientiem nav pētīta. Paliperidons jālieto piesardzīgi gados vecākiem pacientiem ar demenci un insulta riska faktoriem.

Tālāk minētā pieredze, kas iegūta, lietojot risperidonu, ir attiecināma arī uz paliperidonu.

#### *Vispārējā mirstība*

Pārlūkojot 17 kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, redzams, ka gados vecākiem demences pacientiem, kas tiek ārstēti ar citiem atipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, to skaitā risperidonu, aripiprazolu, olanzapīnu un kvetiapīnu, bija paaugstināts mirstības risks, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Ar risperidonu ārstēto pacientu grupā mirstība bija 4%, salīdzinot ar 3,1% placebo grupā.

#### *Nevēlamas cerebrovaskulāras blakusparādības*

Nejaušinātos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos demences pacientu grupā, kuri lietoja kādu no atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, ieskaitot risperidonu, aripiprazolu un olanzapīnu, tika konstatēts aptuveni trīskāršs nevēlamo cerebrovaskulāro blakusparādību riska pieaugums. Šī paaugstinātā riska mehānisms nav zināms.

### Parkinsona slimība un demence ar Levi ķermenīšiem

Izrakstot paliperidonu pacientiem ar Parkinsona slimību vai demenci ar Levi ķermenīšiem, ārstiem jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība, jo abu grupu pacientiem, iespējams, ir paaugstināts ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma attīstības risks, kā arī palielināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem. Šāda paaugstināta jutība līdz ar ekstrapiramidāliem simptomiem var izpausties kā apjukums, garīga notrulīšanās un posturāla nestabilitāte ar biežiem kritieniem.

### Priapisms

Ziņojumi rāda, ka antipsihotiskas zāles (ieskaitot risperidonu) ar alfa adrenerģiskos receptorus bloķējošām īpašībām var izraisīt priapismu. Tāpat tika saņemti ziņojumi, ka pēcreģistrācijas uzraudzības laikā priapisms konstatēts pacientiem, kuri lietoja paliperidona (kas ir risperidona aktīvais metabolīts) perorālo formu. Pacienti jāinformē par nepieciešamību nekavējoties vērsties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības, ja priapisms nav pārgājis 4 stundu laikā.

### Ķermeņa temperatūras regulēšana

Organisma spējas pazemināt ķermeņa iekšējo temperatūru traucējumi ir saistīti ar antipsihotiskām zālēm. Izrakstot paliperidonu pacientiem, kas varētu nonākt situācijās, kad ķermeņa iekšējā temperatūra var paaugstināties, piemēram, intensīva fiziskā slodze, liela karstuma iedarbība, vienlaicīgi lietotas zāles ar antihoļīnerģisku iedarbību vai ir pakļauti dehidratācijai, ir ieteicama atbilstoša piesardzība.



## Venozā trombembolija

Ir ziņots par venozās trombembolijas (VTE) gadījumiem, lietojot antipsihotiskās zāles. Tā kā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar antipsihotiskajiem līdzekļiem, bieži ir iegūti VTE riska faktori, visi iespējamie VTE riska faktori jānosaka pirms terapijas un paliperidona terapijas laikā, un jāveic profilaktiski pasākumi.

## Antiemētiska iedarbība

Paliperidona preklīniskajos pētījumos tika novērota zāļu antiemētiska iedarbība. Šāda iedarbība, ja tā izpaužas cilvēkiem, var maskēt dažu zāļu pārdozēšanas, kā arī tādu stāvokļu kā zarnu nosprostojumus, Reja sindroms vai smadzeņu audzējs, pazīmes un simptomus.

## Lietošana

Ir jārikojas piesardzīgi, lai nepieļautu paliperidona nejaušu injicēšanu asinsvadā.

## Intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar zālēm, piemēram, paliperidonu, kurām raksturīga antagonistējoša iedarbība uz alfa-1a adrenergiskajiem receptoriem, ir novērots intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms (*intraoperative floppy iris syndrome; IFIS*) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Operācijas laikā un pēc tās *IFIS* var palielināt ar acīm saistītu komplikāciju risku. Acu ķirurgam pirms operācijas jāsaņem informācija par visām pašlaik lietojamajām vai iepriekš lietotajām zālēm ar antagonistējošu iedarbību uz alfa-1a adrenergiskajiem receptoriem. Tā kā nav noteikts iespējamais ieguvums, ko dod alfa-1 blokatoru lietošanas pārtraukšana pirms kataraktas operācijas, tas jāsalīdzina ar antipsihotiskās terapijas lietošanas pārtraukšanas radīto risku.

## Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Jāievēro piesardzība, parakstot paliperidonu kopā ar zālēm, kas var pagarināt QT intervālu, piemēram, IA klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu), atsevišķiem antihistamīna līdzekļiem, dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem un atsevišķiem pretmalārijas līdzekļiem (piemēram, meflohīnu). Šis saraksts ir orientējošs un nav pilnīgs.

## Niapelf potenciālā ietekme uz citām zālēm

Paliperidonam nevajadzētu izraisīt klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību ar zālēm, ko metabolizē citohroma P-450 izozīmi.

Ņemot vērā paliperidona primāro iedarbību uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (skatīt 4.8. apakšpunktu), paliperidons piesardzīgi jālieto kopā ar citām centrālās iedarbības zālēm, piemēram, ar anksiolītiskajiem līdzekļiem, lielāko daļu antipsihotisko līdzekļu, miega zālēm, opiātiem utt., kā arī ar alkoholu.

Paliperidons var iedarboties pretēji levodopas un citu dopamīna agonistu iedarbībai. Ja šī kombinācija ir nepieciešama, īpaši Parkinsona slimības pēdējā stadijā, pacientam jāparaksta katru zāļu mazākā efektīvā deva.

Tā kā šīs zāles var izraisīt ortostatisko hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), var novērot aditīvu efektu, ja paliperidonu lieto kopā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, kam arī ir šāds potenciāls, piemēram, ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem vai tricikliskiem antidepresantiem.

Piesardzība ir ieteicama, ja paliperidons tiek kombinēts ar citām zālēm, par kurām zināms, ka tās pazemina krampju lēkmju sliekšni (piemēram, fenotiazīniem vai butirofenoniem, tricikliskajiem antidepresantiem vai serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem, tramadolu, meflohīnu utt.).

Paliperidona ilgstošās darbības tablešu iekšķīga lietošana koncentrācijas līdzsvara stāvoklī (12 mg reizi dienā) vienlaicīgi ar divalproeksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm (no 500 mg līdz 2000 mg reizi dienā) valproāta līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku neietekmēja.

Pētījumi par paliperidona un litija mijiedarbību nav veikti, tomēr farmakokinētiskā mijiedarbība ir maz ticama.

#### Cītu zāļu potenciālā ietekme uz Niapelf

*In vitro* pētījumi ļauj secināt, ka paliperidona metabolismā nedaudz iesaistīti CYP2D6 un CYP3A4, taču nav *in vitro* vai *in vivo* indikāciju, ka šiem izozīmiem būtu nozīmīga loma paliperidona metabolismā. Paliperidona perorālo formu lietojot vienlaicīgi ar paroksetīnu, spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, klīniski nozīmīga iedarbība uz paliperidona farmakokinētiku netika konstatēta.

Ilgstošās darbības perorāla paliperidona lietošana vienu reizi dienā vienlaicīgi ar 200 mg karbamazepīna divas reizes dienā par apmēram 37% samazināja paliperidona vidējo līdzsvara stāvokļa  $C_{max}$  un AUC. Šo samazinājumu lielā mērā izraisa paliperidona nieru klirensa palielināšanās par 35%, ko, visticamāk, nosaka karbamazepīna inducētais nieru P-gp. Nedaudz samazināts ar urīnu izdalītās neizmainītas aktīvās vielas daudzums ļauj secināt, ka paliperidona lietošana vienlaicīgi ar karbamazepīnu paliperidona CYP metabolismu un biopieejamību ietekmē maz. Lietojot lielākas karbamazepīna devas, var rasties lielāka paliperidona koncentrācijas samazināšanās plazmā. Uzsākot karbamazepīna lietošanu, paliperidonu deva atkārtoti jāizvērtē un, ja nepieciešams, jāpalielina. Tāpat, ja pārtrauc karbamazepīna lietošanu, paliperidona deva ir atkārtoti jāizvērtē un, ja nepieciešams, jāsamazina.

Vienreizējas perorālas ilgstošās darbības paliperidona 12 mg tabletes lietošana vienlaicīgi ar divalproeksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm (divas 500 mg tabletes vienu reizi dienā) paliperidona  $C_{max}$  un AUC palielināja par apmēram 50%, kas, visticamāk, izskaidrojams ar palielinātu perorālās formas absorbciju. Tā kā ietekme uz sistēmisko klirensu netika konstatēta, klīniski nozīmīga mijiedarbība starp divalproeksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm un paliperidona intramuskulāru injekciju nav sagaidāma. Šāda mijiedarbība ar paliperidonu nav pētīta.

#### Niapelf lietošana vienlaicīgi ar risperidonu vai perorālu paliperidonu

Tā kā paliperidons ir galvenais risperidona aktīvais metabolīts, paliperidonu ilgstoši lietojot vienlaikus ar risperidonu vai perorālu paliperidonu, jāievēro piesardzība. Drošuma dati par paliperidona lietošanu vienlaikus ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem ir ierobežoti.

#### Niapelf lietošana vienlaicīgi ar psihostimulatoriem

Psihostimulatoru (piemēram, metilfenidāta) lietošana kombinācijā ar paliperidonu var izraisīt ekstrapiramidālus simptomus, ja maina vienu vai abas terapijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Adekvātu datu par paliperidona lietošanu grūtniecības laikā nav. Intramuskulāri injicēts paliperidona palmitāts un perorāli ievadīts paliperidons pētījumos ar dzīvniekiem nebija teratogēns, taču tika konstatēti citi reproduktīvās toksicitātes veidi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti paliperidona iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro. Paliperidonu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

##### Barošana ar krūti

Paliperidons cilvēka mātes pienā izdalās tādā daudzumā, ka var ietekmēt ar krūti barotu zīdaini, ja sieviete, kas baro bērnu ar krūti, saņem paliperidona terapeitiskās devas. Paliperidonu nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos būtiska ietekme netika konstatēta.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paliperidons var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var ietekmēt nervu sistēmu un redzi, izraisot nomierinošu efektu, miegainību, sinkopi un neskaidru redzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz būs zināma katra pacienta individuālā jutība pret paliperidonu.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ziņojumos no klīniskajiem pētījumiem visbiežāk minētās zāļu blakusparādības (ADR) bija bezmiegs, galvassāpes, trauksme, augšējo elpceļu infekcija, reakcija injekcijas vietā, parkinsonisms, ķermeņa masas palielināšanās, akatīzija, uzbudinājums, sedācija/miegainība, slikta dūša, aizcietējums, reibonis, muskuļu un kaulu sāpes, tahikardija, trīce, sāpes vēderā, vemšana, caureja, nespēks un distonija. No šīm blakusparādībām akatīzija un sedācija/miegainība acīmredzot ir atkarīgas no devas.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tekstā uzskaitītas visas paliperidona lietošanas laikā ziņotās zāļu blakusparādības (ADR), iedalot tās sastopamības biežuma grupās atbilstoši paliperidona palmitāta klīnisko pētījumu rezultātiem. Klasifikācijā izmantoti šādi termini un sastopamības biežuma grupas: *ļoti bieži* ( $\geq 1/10$ ), *bieži* ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), *retāk* ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), *reti* ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), *ļoti reti* ( $< 1/10\ 000$ ) un *nav zināms* (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēma	Zāļu blakusparādības				
	Sastopamības biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms <sup>a</sup>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, gripa	pneimonija, bronhīts, elpceļu infekcija, sinusīts, cistīts, auss infekcija, tonsilīts, onihomikoze, celulīts, zemādas abscess	acs infekcija, akarodermatīts	
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			samazināts leikocītu skaits, anēmija	neitropēnija, trombocitopēnija, palielināts eozinofilo leikocītu skaits	agranulocitoze
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			paaugstināta jutība		anafilaktiska reakcija
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>		hiperprolaktinēmija <sup>b</sup>		neatbilstoša antidurētiskā hormona sekrēcija, glikoze urīnā	
<b>Vielmaiņas un uztura traucējumi</b>		hiperglikēmija, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba	cukura diabēts <sup>d</sup> , hiperinsulinēmija, pastiprināta ēstgriba, anoreksija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	diabētiskā ketoacidoze, hipoglikēmija, polidipsija	ūdens intoksikācija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	bezmiegs <sup>e</sup>	uzbudinājums, depresija, trauksme	miega traucējumi, mānija, samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, nakts murgi	katatonija, apjukuma stāvoklis, somnambulisms, notrulināts afekts, anorgasmija	ar miegu saistīti ēšanas traucējumi
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		parkinsonisms <sup>c</sup> , akatīzija <sup>c</sup> , sedācija/miegainība, distonija <sup>c</sup> , reibonis, diskinēzija <sup>c</sup> , trīce, galvassāpes	tardīvā diskinēzija, sinkope, psihomotorā hiperaktivitāte, posturāls reibonis, uzmanības traucējumi, dizartrija, disgeizija, hipoestēzija, parestēzija	ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms, cerebrāla išēmija, nereaģēšana pret kairinātājiem, samaņas zudums, pazemināts apziņas līmenis, krampji <sup>e</sup> , līdzsvara traucējumi, patoloģiska koordinācija, galvas titubācija	diabētiska koma

<b>Acu bojājumi</b>			neskaidra redze, konjunktivīts, sausā acs	glaukoma, acu kustību traucējumi, acu grozīšanās, fotofobija, pastiprināta asarošana, acu hiperēmija	intraoperatīvais kustīgas varavīksnenes sindroms
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>			vertigo, dzīnkstēšana ausīs, ausu sāpes		
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		tahikardija	atrioventrikulārā blokāde, impulsu pārvades traucējumi, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, posturālas ortostatiskas tahikardijas sindroms, bradikardija, patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā, sirdsklauves	priekškambaru mirdzēšana, sinusa aritmija	
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		hipertensija	hipotensija, ortostatiska hipotensija	plaušu embolija, vēnoza tromboze, pietvīkums	išēmija
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		klepus, aizlikts deguns	aizdusa, faringolaringeālas sāpes, deguna asiņošana	miega apnojas sindroms, sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos, trokšņi plaušās, sēkšana	hiperventilācija, aspirācijas pneimonija, disfonija
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, dispepsija, zobu sāpes	diskomforta sajūta vēderā, gastroenterīts, disfāģija, sausa mute, meteorisms	pankreatīts, zarnu nosprostojums, pietūkusi mēle, fēču nesaturēšana, fekaloma, heilīts	ileuss
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		paaugstināts transamināžu līmenis	paaugstināts gamma-glutamiltansferāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis		dzelte
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			nātrene, nieze, izsitumi, alopēcija, ekzēma, sausa āda, eritēma, pinnes	zāļu izraisīti izsitumi, hiperkeratoze, seborejisks dermatīts, blaugznas	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, ādas krāsas maiņa

<b>Skeleta-muskuļu unsaistaudu sistēmas bojājumi</b>		Skeleta muskuļu un kaulu sāpes, sāpes mugurā, artralģija	paaugstināts Kreatīnfosfo-kināzes līmenis asinīs, muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums	rabdomiolīze, locītavu Pietūkums	patoloģiska poza
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			urīna nesaturēšana, polakiūrija, dizūrija	urīna aizture	
<b>Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā</b>					jaundzimušā zāļu abstinences sindroms (skatīt 4.6. apakšpunktu)
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>		amenoreja	erektīlā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, menstruāciju traucējumi <sup>c</sup> , ginekomastija, galaktoreja, dzimumdis- funkcija, sāpes krūšu dziedzeros	priapisms, diskomforts krūšu dziedzeros, krūšu dziedzeru uzbrišana, krūšu dziedzeru palielināšanās, izdalījumi no maksts	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		drudzis, astēnija, nespēks, reakcija injekcijas vietā	sejas tūska, tūska <sup>e</sup> , paaugstināta ķermeņa temperatūra, patoloģiska gaita, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, savārgums, sacietējums	hipotermija, drebuļi, slāpes, zāļu abstinences sindroms, abscess injekcijas vietā, celulīts injekcijas vietā, cista injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā	pazemināta ķermeņa temperatūra, nekroze injekcijas vietā, čūla injekcijas vietā
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>			krišana		

<sup>a</sup> Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts kā “nav zināms”, jo tās nav novērotas paliperidona palmitāta klīniskajos pētījumos. Informācija par tām ir iegūta vai nu no pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem, un to biežums nav nosakāms, vai arī no jebkuru risperidona zāļu formu vai paliperidona perorālo zāļu formu klīnisko pētījumudatiem un/vai pēcreģistrācijas ziņojumiem.

<sup>b</sup> Skatīt tālāk, “Hiperprolaktinēmija”.

<sup>c</sup> Skatīt tālāk, “Ekstrapiramidālie simptomi”.

<sup>d</sup> Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos par cukura diabētu ziņots 0,32% paliperidona lietotāju un 0,39% pacientu placebo grupā. Kopējais rašanās biežums visos klīniskos pētījumos bija 0,65% visu paliperidona lietojušo pacientu skaitā.

<sup>e</sup> **Bezmiegs ietver:** bezmiegu miega sākumposmā, bezmiegu miega vidusposmā; **Krampji ietver:** *grand mal* krampju lēkmes. **Tūska ietver:** ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku, stingro tūsku. **Menstruālie traucējumi ietver:** menstruāciju kavēšanos, neregulārasmenstruācijas, oligomenoreju.

### Nevēlamās blakusparādības, kas radušās risperidona zāļu formu lietošanas laikā

Paliperidons ir risperidona aktīvais metabolīts, tādēļ šo savienojumu (gan perorālo, gan injicējamo zāļu formu) blakusparādību profils ir attiecināms uz abām aktīvajām vielām.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Anafilaktiska reakcija*

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas agrāk ir panesuši perorāli lietotu risperidonu vai paliperidonu, retos gadījumos pēc paliperidona injekcijas ir aprakstīta anafilaktiska reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Reakcijas injekcijas vietā*

Ziņojumos visbiežāk minētā nevēlamā reakcija injekcijas vietā bija sāpes. Vairākumā gadījumā šī reakcija bija viegla līdz vidēji smaga. Saskaņā ar individu v vērtējumu par sāpēm injekcijas vietā, kas tika pamatotas ar vizuālo analoģo skalu, laika gaitā visos paliperidona 2. un 3. fāzes pētījumos tās kļuva retākas un mazāk intensīvas. Injekcijas deltveida muskulī tika uztvertas kā nedaudz sāpīgākas par attiecīgajām injekcijām sēžas muskulī. Citas reakcijas injekcijas vietā bija lielākoties vieglas, piemēram, sacietējums injekcijas vietā (bieži), nieze (retāk) un mezglī (reti).

### *Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)*

EPS ietvēra šādu terminu apkopotu analīzi: parkinsonisms (arī siekalu hipersekrecija, skeleta muskuļu stīvums, parkinsonisms, siekalošanās, saraustītas kustības, bradikinēzija, hipokinēzija, maskas veida seja, muskuļu sasprindzinājums, akinēzija, pakauša muskuļu stīvums, muskuļu stīvums, parkinsoniska gaita, patoloģisks glabulārais reflekss un parkinsoniska trīce miera stāvoklī, akatīzija (ietver akatīziju, nemieru, hiperkinēziju un nemierīgo kāju sindromu), diskīnēzija (diskīnēzija, muskuļu raustīšanās, horeoatetoze, atetoze un mioklonuss), distonija (ietver distoniju, hipertoniju, kakla izliekšanos, gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas, muskuļu kontraktūras, blefarospazmas, acu valbīšanos, mēles paralīzi, sejas muskuļu spazmas, balsenes spazmas, miotoniju, opistotonusu, mutē un rīkles spazmas, pleirototonusu, mēles spazmas un trizmu) un trīce. Jāatzīmē, ka ir iekļauts plašāks simptomu spektrs, un nav obligāti, ka šie simptomi ir ekstrapiramidālas izcelsmes.

### *Ķermeņa masas palielināšanās*

Pētījumā, kas ilga 13 nedēļas, ar 150 mg sākšanas devu personām ar patoloģisku ķermeņa masas palielināšanos par  $\geq 7\%$  konstatēja saistību ar devu, sastopamības biežums placebo grupā bija 5%, salīdzinot ar 6%, 8% un 13% attiecīgi paliperidona 25 mg, 100 mg un 150 mg grupās.

Ilgtermiņa recidīvu profilakses pētījumā 33 nedēļu atklātajā pārejas/uzturošajā periodā 12% ar paliperidonu ārstēto personu sasniedza šo kritēriju (ķermeņa masas pieaugums par  $\geq 7\%$  no dubultmaskētās fāzes līdz mērķa kritērijam); laikā no atklātās fāzes sākotnējiem radītājiem ķermeņa masa izmainījās vidēji (SN) par +0,7 (4,79) kg.

### *Hiperprolaktinēmija*

Klīniskajos pētījumos prolaktīna līmeņa serumā mediānas paaugstināšanās tika konstatēta abu dzimumu pacientiem, kas saņēma paliperidonu. Spriežot pēc ziņojumiem, nevēlamas blakusparādības, kas varētu liecināt par prolaktīna līmeņa paaugstināšanos (piemēram, amenoreja, galaktoreja, menstruālā cikla traucējumi, ginekomastija) tika konstatētas kopumā  $< 1\%$  personu.

### Grupas efekti

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ir iespējama QT pagarināšanās, kambaru aritmijas (kambaru fibrilācija, kambaru tahikardija), pēkšņa neizskaidrojama nāve, sirids apstāšanās un *Torsades de pointes*.

Ir ziņots par venozās trombembolijas gadījumiem, tostarp plaušu embolijas gadījumiem, kā arī dziļo vēnu trombozes gadījumiem (sastopamības biežums nav zināms).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot. **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

## 4.9. Pārdozēšana

### Simptomi

Kopumā sagaidāmās pazīmes un simptomi ir pastiprinātas paliperidona farmakoloģiskās iedarbības zināmās izpausmes, t.i. miegainība un nomierinošs efekts, tahikardija un hipotensija, QT pagarināšanās un ekstrapiramidāli simptomi. Ir ziņots par *Torsades de pointes* un kambaru fibrilāciju pacientam, kurš pārdozēja paliperidona perorālo zāļu formu. Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāpārbauda, vai simptomus nav izraisījušas vairākas zāles reizē.

### Ārstēšana

Lemjot par nepieciešamo ārstēšanu un vērtējot atveseļošanos, jāņem vērā šo zāļu pagarinātā iedarbība un paliperidona ilgais eliminācijas pusperiods. Specifiska paliperidona antidota nav. Ir jāizvēlas vispārēji stāvokļa uzlabošanas pasākumi. Nodrošiniet un uzturiet elpceļu caurlaidību, kā arī adekvātu oksigēnāciju un ventilāciju.

Nekavējoties ir jāsāk kardiovaskulārā pārraudzība, tostarp nepārtraukta elektrokardiogrāfiskā monitorēšana, lai diagnosticētu iespējamās aritmijas. Hipotensija un cirkulatorais kolapss jāārstē ar atbilstošiem līdzekļiem, piemēram, intravenozām šķidruma infūzijām un/vai simpatomimētiskiem līdzekļiem. Ja attīstās smagi ekstrapiramidāli simptomi, jāievada antiholīnērgiski līdzekļi. Rūpīga uzraudzība un monitorēšana jāturpina, līdz pacients atveseļojas.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, citi antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AX13

Paliperidonu satur (+)- un (-)- paliperidona racēmisko maisījumu.

### Darbības mehānisms

Paliperidons selektīvi bloķē monoamīnu iedarbību, un tā farmakoloģiskās īpašības atšķiras no tradicionālo neiroleptisko līdzekļu farmakoloģiskajām īpašībām. Paliperidons cieši saistās ar serotonīnērgiskajiem 5-HT<sub>2</sub> un dopamīnērgiskajiem D<sub>2</sub> receptoriem. Paliperidons tāpat bloķē alfa-1 adrenerģiskos receptorus un nedaudz mazāk H<sub>1</sub> histamīnērgiskos un alfa-2 adrenerģiskos receptorus. (+)- un (-)- paliperidona enantiomēru farmakoloģiskā aktivitāte ir analogiska gan kvalitatīvi, gan kvantitatīvi.

Paliperidons nesaistās ar holīnērgiskajiem receptoriem. Lai gan paliperidons ir spēcīgs D<sub>2</sub> antagonists, kas, kā uzskata, mazina šizofrēnijas pozitīvos simptomus, tas neizraisa tik izteiktu katalēpsiju un mazāk kā tradicionālie neiroleptiskie līdzekļi ietekmē motorās funkcijas. Dominējošais centrālais serotonīna antagonisms var mazināt paliperidona tendenci izraisīt ekstrapiramidālas blakusparādības.

### Klīniskā efektivitāte

#### *Šizofrēnijas akūta ārstēšana*

Paliperidona efektivitāte šizofrēnijas akūtai ārstēšanai tika konstatēta četros īstermiņa (viens 9 nedēļas un trīs 13 nedēļu) dubultmaskētos, nejaušinātos, placebo kontrolētos fiksētās devas pētījumos par iedarbību uz stacionāriem pieaugušiem pacientiem ar akūtu recidīvu, kas atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem. Paliperidona fiksētās devas šajos pētījumos tika ievadītas 1., 8. un 36. dienā (9 nedēļu pētījumā) un vēl viena deva – 64. dienā (13 nedēļu pētījumos). Akūti ārstējot šizofrēniju ar paliperidonu, papildu antipsihotisko līdzekļu perorāla lietošana nebija nepieciešama.



Primārais efektivitātes mērķa kritērijs tika definēts kā pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*) kopējā punktu skaita samazināšanās, kā redzams tabulā tālāk tekstā. PANSS ir validēta vairāku kritēriju sistēma, balstīta uz pieciem faktoriem, kas ļauj izvērtēt pozitīvos simptomus, negatīvos simptomus, dezorganizētas domas, nekontrolētu naidu/satraukumu un trauksmi/depresiju. Funkcionēšana tika izvērtēta, izmantojot personiskā un sociālā snieguma (*Personal and Social Performance – PSP*) skalu. PSP ir validēta, klīnicistiem paredzēta skala, kas ļauj novērtēt personisko un sociālo funkcionēšanu četrās jomās: sabiedriski derīgas aktivitātes (darbs un mācības), personiskās un sociālās attiecības, rūpes par sevi, kā arī traucējoša un agresīva uzvedība.

13 nedēļu ilgā pētījumā (n = 636) paliperidona trīs fiksētas devas (150 mg sāksanas injekcija deltveida muskulī, kam sekoja 3 sēžas vai deltveida muskulī ievadītas devas: vai nu 25 mg/4 nedēļas, 100 mg/4 nedēļas, vai arī 150 mg/4 nedēļas) tika salīdzinātas ar placebo, un visas trīs paliperidona devas pārspēja placebo spējā uzlabot PANSS kopējo punktu summu. Šajā pētījumā gan 100 mg/4 nedēļas, gan 150 mg/4 nedēļas grupas bija statistiski pārākas par placebo PSP punktu summas uzlabošanā, taču grupā 25 mg/4 nedēļas šādi rezultāti netika sasniegti. Šie rezultāti apstiprina efektivitāti visu terapijas laiku, kā arī PANSS uzlabošanos, un tika konstatēti jau 4. dienā, taču būtiskas atšķirības 25 mg un 150 mg paliperidona grupās tika sasniegtas līdz 8. dienai.

Pārējo pētījumu rezultāti statistiski nozīmīgi nosvērās par labu paliperidonam, izņemot 50 mg devu vienā pētījumā (skatīt tabulu tālāk tekstā).

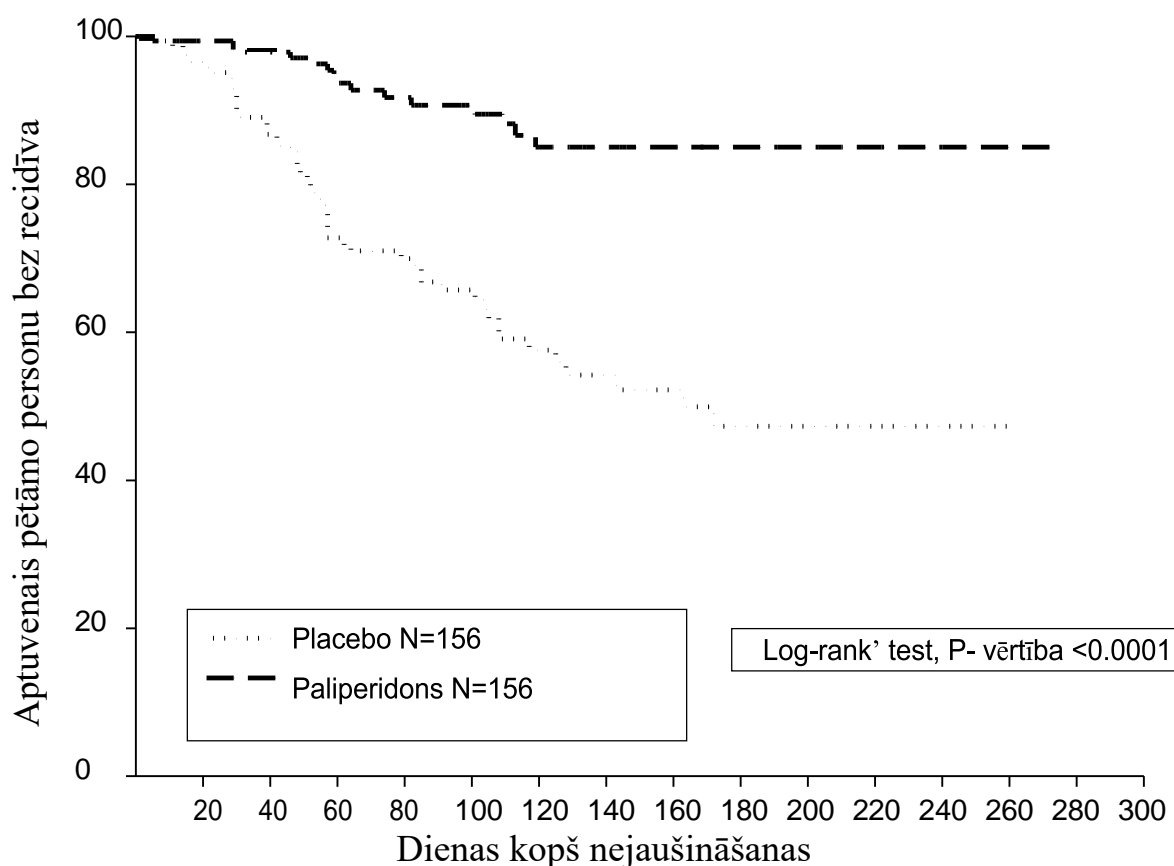
Šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (PANSS) kopējais punktu skaits – izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem līdz mērķa kritērijam – LOCF pētījumiem R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 un R092670-PSY-3007: primārās efektivitātes analīzes kopums					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>					
Sākotnējie rādītāji	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
vidēji (SN)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Izmaiņas vidēji (SN)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>					
Sākotnējie rādītāji	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
vidēji (SN)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Izmaiņas vidēji (SN)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	--	0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>					
Sākotnējie rādītāji	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
vidēji (SN)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Izmaiņas vidēji (SN)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>					
Sākotnējie rādītāji	n = 66		n = 63	n = 68	
vidēji (SN)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Izmaiņas vidēji (SN)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	--	0,001	< 0,0001	

\* Pētījumā R092670-PSY-3007 visiem indivīdiem paliperidona terapijas grupā 150 mg sāksanas deva tika ievadīta 1. dienā, pēc tam ievadot ordinētās devas.

Piezīme. Punktu summas negatīvas izmaiņas liecina par uzlabošanos.

### *Simptomu kontroles uzturēšana un šizofrēnijas recidīva aizkavēšana*

Paliperidona spēja nodrošināt šizofrēnijas simptomātisku kontroli, kā arī aizkavēt šīs slimības recidīvu, tika noteikta ilgstošā dubultmaskētā, placebo kontrolētā elastīgas devas pētījumā, apsekojot 849 gados jaunākus pieaugušus pacientus, kas atbilda šizofrēnijas DSM-IV kritērijiem. Šajā pētījumā ietilpa 33 nedēļas ilga atklāta akūtas ārstēšanas un stabilizācijas fāze, nejausināta un dubultmaskēta placebo kontrolēta fāze, lai novērotu recidīvu attīstību, un 52 nedēļas garš atklāts pagarinājuma periods. Šajā pētījumā tika izmantotas paliperidona 25, 50, 75 un 100 mg devas, ko ievadīja vienu reizi mēnesī; 75 mg devas tika izmantotas tikai 52 nedēļas ilgušajā atklātajā pētījuma pagarinājumā. Individīdi sākumā, 9 nedēļu pārejas periodā, saņēma paliperidona elastīgas devas (25-100 mg), kam sekoja 24 nedēļas garš uzturošais periods, kad pētījuma dalībniekiem nepieciešamais PANSS punktu skaits bija  $\leq 75$ . Devu pielāgošana tika pieļauta tikai uzturēšanas perioda pirmajās 12 nedēļās. Visi 410 stabilizētie pacienti pētījuma dažāda garuma dubultmaskētajā fāzē pēc nejaušības principa bija iedalīti vai nu paliperidona (vidējais ilgums – 171 diena [no 1 dienas līdz 407 dienām]), vai placebo (vidējais ilgums – 105 dienas [no 8 dienām līdz 441 dienai]) grupā līdz kārtējam šizofrēnijas simptomu recidīvam. Efektivitātes dēļ pētījums tika pārtraukts agri, jo, kā tika konstatēts, pacientiem, kas tika ārstēti ar paliperidonu, recidīvs iestājās ievērojami vēlāk ( $p < 0,0001$ , 1. attēls) nekā tiem pacientiem, kas saņēma placebo (risks attiecība = 4,32; 95% TI: 2,4-7,7).



**1. attēls.** Kaplan-Meier līkne: laiks līdz recidīvam – Starpposma analīze (Ārstēšanas nodoma starpposma analīžu kopums)

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par paliperidonu visās ar šizofrēniju slimās pediatriiskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās un izkliede

Paliperidona palmitāts ir paliperidona prekursors palmitāta estera formā. Tā kā savienojums ir izteikti mazšķīstošs ūdenī, paliperidona palmitāts pēc intramuskulāras injekcijas šķīst ļoti lēni, līdz tiek hidrolizēts līdz paliperidonam un absorbēts sistēmiskajā cirkulācijā. Pēc vienas intramuskulāri ievadītas devas paliperidona koncentrācija plazmā pakāpeniski pieaug, līdz sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā,  $T_{max}$  mediāni 13 dienas. Aktīvās vielas izdalīšanās sākas jau 1. dienā un ilgst vismaz 4 mēnešus.

Pēc vienas intramuskulāras injekcijas (25-150 mg) deltveida muskulī  $C_{max}$  vidēji bija par 28% augstāka, salīdzinot ar rezultātu pēc injekcijas sēžas muskulī. Divas sākotnējās intramuskulārās injekcijas deltveida muskulī – 150 mg 1. dienā un 100 mg 8. dienā – palīdz strauji sasniegt terapeitisko koncentrāciju. Paliperidona izdalīšanās profils un devu režīms ļauj sasniegt stabilu terapeitisku koncentrāciju. Paliperidona kopējā iedarbība pēc paliperidona ievadīšanas bija tieši proporcionāla 25-150 mg devu intervālā, bet  $C_{max}$  devām, kas pārsniedza 50 mg, tā bija mazāk proporcionāla. Paliperidona 100 mg devai vidējā maksimālā līdzsvara koncentrācijas attiecība bija vidēji 1,8 pēc ievadīšanas sēžas muskulī un 2,2 pēc ievadīšanas deltveida muskulī. Paliperidona šķietamā pusperioda mediāna pēc paliperidona 25-150 mg devu ievadīšanas bija vismaz no 25-49 dienām.

Paliperidona palmitāta absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc paliperidona ievadīšanas ir 100%.

Pēc paliperidona palmitāta ievadīšanas paliperidona (+) un (-) enantiomēri pārvēršas no viena otrā, līdz AUC attiecība (+) pret (-) ir apmēram 1,6-1,8.

Ar plazmas proteīniem saistās 74% racēmiskā paliperidona. Biotransformācija un eliminācija

Nedēļu pēc vienreizējas 1 mg tūlītējas iedarbības  $^{14}C$  paliperidona devas perorālas lietošanas 59% tika neizmānītā veidā izvadīti ar urīnu, liecinot, ka paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Apmēram 80% no ievadītās radioaktīvās vielas devas tika konstatēti urīnā, bet 11% – ar izkārnījumiem. Ir identificēti četri metabolisma ceļi *in vivo*, katrā no tiem tiek metabolizēts ne vairāk par 6,5% devas: dealkilācija, hidroksilācija, dehidrogenācija un benzizoksazola šķelšana. Lai gan pētījumi *in vitro* ir norādījuši uz CYP2D6 un CYP3A4 iesaisti paliperidona metabolismā, nav iegūti pierādījumi *in vivo*, ka šie izozīmi būtu ļoti nozīmīgi paliperidona metabolismā. Populāciju farmakokinētikas analīzes neuzrāda būtisku atšķirību paliperidona šķietamajā klīrensā neatkarīgi no tā, vai paliperidons tika perorāli ievadīts CYP2D6 spēcīgiem vai vājiem metabolizētājiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām uzrādīja, ka paliperidons būtiski neinhibē citohroma P450 izoenzīmu (ieskaitot CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 un CYP3A5) metabolizēto zāļu metabolismu.

*In vitro* pētījumi uzrādījuši, ka paliperidons ir P-gp substrāts un vājš P-gp inhibitors lielās koncentrācijās. Nekādu *in vivo* datu nav, un klīniskā nozīme nav zināma.

### Ilgstošās darbības paliperidona palmitāta injekcija salīdzinājumā ar paliperidona ilgstošās darbības perorālo formu

Niapelf izstrādāts, lai vienu mēnesi nodrošinātu paliperidonu, savukārt paliperidona ilgstošās darbības perorālā forma tiek ievadīta katru dienu. Paliperidona (150 mg/100 mg deltveida muskulī 1. dienā/8. dienā) sākšanas režīms tika izstrādāts, lai terapijas sākumā strauji sasniegtu paliperidona līdzsvara koncentrāciju, papildus neizmantojot paliperidona perorālo formu.

Kopumā terapijas sākumā paliperidona injekcijas līmenis plazmā atbilda paliperidona 6-12 mg ilgstošās darbības tablešu lietošanā konstatētajai iedarbībai. Paliperidona injekcijas izmantošana sākšanas režīmā ļauj pacientiem saglabāt šo 6-12 mg perorālā ilgstošās darbības paliperidona nodrošināto iedarbības logu arī dienās tieši pirms ievadīšanas (8. dienā un 36. dienā), kad zāļu koncentrācija serumā ir vismazākā. Tā kā šo zāļu farmakokinētiskā profila vidējie rādītāji atšķiras, to farmakokinētiskās īpašības jāsalīdzina piesardzīgi.

### Aknu darbības traucējumi

Paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Lai gan paliperidona iedarbība uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Pētījumā par paliperidona perorālās formas iedarbību uz pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) brīvā paliperidona koncentrācija plazmā bija līdzīga veseliem indivīdiem konstatētajai. Paliperidona iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

### Nieru darbības traucējumi

Tas, kas notiek ar vienu perorāli ievadāmu 3 mg ilgstošās darbības tableti, tika pētīts, apsekojot indivīdus ar atšķirīgu nieru darbības intensitāti. Paliperidona eliminācija mazinājās, samazinoties aprēķinātajam kreatinīna klīrensam. Paliperidona kopējais klīrenss indivīdiem ar nierudarbības traucējumiem par vidēji 32% vieglu (CrCl = 50 līdz < 80 mL/min.), 64% vidēji smagu (CrCl = 30 līdz < 50 mL/min.) un 71% smagu (CrCl = 10 līdz < 30 mL/min.) nieru darbības traucējumu gadījumā, līdz ar to zāļu iedarbība (AUC<sub>inf</sub>) vidēji palielinājās attiecīgi 1,5; 2,6 un 4,8 reizes, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Ņemot vērā ierobežotu novērojumu skaitu par Niapelf iedarbību uz indivīdiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kā arī farmakokinētiskās simulācijas, ieteicams izmantot samazinātu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti nesniedz pierādījumus tam, ka pastāv ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

### Ķermeņa masas indekss (KMI)/ķermeņa masa

Paliperidona palmitāta farmakokinētiskie pētījumi uzrādījuši, ka pacientiem ar lieko ķermeņa masu vai aptaukošanos paliperidona koncentrācija plazmā ir nedaudz zemāka (10-20%) nekā pacientiem ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Rase

Paliperidona perorālās formas pētījumu grupu farmakokinētikas analīze neuzrādīja faktus, kas liecinātu par no rases atkarīgām atšķirībām paliperidona farmakokinētikā pēc paliperidona injekcijas ievadīšanas.

### Dzimums

Klīniski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm netika konstatētas. Smēķēšanas ieradumi

Ņemot vērā *in vitro* pētījumus, kur tika izmantoti cilvēka aknu enzīmi, paliperidons nav CYP1A2 substrāts; tāpēc smēķēšanai nevajadzētu ietekmēt paliperidona farmakokinētiku. Smēķēšanas ietekme uz paliperidona farmakokinētiku, ja tiek lietotas paliperidona injekcijas, nav pētīta. Grupā farmakokinētikas pētījums, kur tika izmantoti dati par paliperidona perorālās formas ilgstošās darbības tabletēm, uzrādīja, ka paliperidona iedarbība uz smēķētājiem ir nedaudz vieglāka nekā uz nesmēķētājiem.

Atšķirība, visticamāk, nav klīniski nozīmīga.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Intramuskulāri ievadīta paliperidona palmitāta (vienam mēnesim paredzētās zāļu formas) un perorāli ievadīta paliperidona atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām un suņiem uzrādīja galvenokārt farmakoloģiskas izpausmes, piemēram, nomierinošu efektu un prolaktīna mediētu iedarbību uz krūts dziedzeriem un dzimumorgāniem. Dzīvniekiem, kam tika ievadīts paliperidona palmitāts, intramuskulārās injekcijas vietā attīstījās iekaisuma reakcija.

Dažos gadījumos dzīvniekiem veidojās abscesi.

Žurku reproduktivitātes pētījumos par risperidona perorālās formas iedarbību, kas žurku un cilvēku organismā tiek plaši metabolizēta par paliperidonu, tika konstatēta nevēlama iedarbība uz mazuļu masu dzimšanas brīdī un to dzīvildzi. Grūsnām žurkām, kam intramuskulāri tika ievadītas paliperidona palmitāta devas, ieskaitot lielāko devu (160 mg/kg/dienā), kas 4,1 reizi pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, embriotoksicitāte un malformācijas netika konstatētas. Citi dopamīna antagonisti, ja tika ievadīti grūsnēm dzīvniekiem, negatīvi ietekmēja mazuļu spēju mācīties, kā arī to motoro attīstību.

Paliperidona palmitāts un paliperidons nav genotoksiski. Risperidona perorālās kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm tika konstatēti hipofīzes adenomu (pelēm), aizkuņģa dziedzera endokrīno šūnu adenomu (žurkām) un krūts dziedzera adenomu (abām sugām) gadījumu skaita pieaugums. Intramuskulāri injicēta paliperidona palmitāta kancerogēnais potenciāls tika vērtēts žurkām. Žurku mātītēm, kas saņēma 10, 30 un 60 mg/kg/mēnesī, tika konstatēti statistiski būtisks krūts dziedzera adenokarcinomas gadījumu pieaugums. Žurku tēviņiem, kas saņēma 30 un 60 mg/kg/mēnesī, kas attiecīgi 1,2 un 2,2 reizes pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, statistiski nozīmīgi pieauga krūts dziedzera adenomas un karcinomas gadījumu skaits. Šie audzēji var būt saistīti ar ilgstošu dopamīna D2 antagonismu un hiperprolaktinēmiju. Šo ar audzējiem saistīto grauzējiem konstatēto problēmu nozīme, vērtējot risku cilvēkam, nav zināma.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 20

Makrogols

Citronskābes monohidrāts (E-330)

Dinātrija fosfāts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts Nātrija hidroksīds (E-524) (pH koriģēšanai)

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Pilnšļirce (cikliskais olefīna kopolimērs) ar virzuļa tipa aizbāzni, atduri un smailes uzgali (brombutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm) Iepakojumu izmēri: iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 2 adatas.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/001 (25 mg)  
EU/1/24/1795/002 (50 mg)  
EU/1/24/1795/003 (75 mg)  
EU/1/24/1795/004 (100 mg)  
EU/1/24/1795/005 (150 mg)

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Niapelf 150 mg un Niapelf 100 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 100 mg paliperidona (*paliperidonum*).  
Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 150 mg paliperidona (*paliperidonum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

Suspensija ir balta līdz gandrīz balta. Suspensija ir pH neitrāla (apmēram 7,0).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Niapelf ir indicēts pieaugušu šizofrēnijas pacientu, kuru stāvoklis stabilizēts ar paliperidonu vai risperidonu, uzturošajai terapijai.

Atsevišķiem pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju un iepriekš bijušu reakciju pret iekšķīgi lietotu paliperidonu vai risperidonu, Niapelf var lietot bez iepriekšējas stabilizēšanas ar perorālu terapiju, ja psihotiskie simptomi ir viegli līdz vidēji smagi un nepieciešama ilgstošās iedarbības injicējama terapija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Paliperidona terapiju ieteicams sākt ar 150 mg devu 1. dienā, kam pēc nedēļas sekotu 100 mg (8. dienā), gan vienu, gan otru devu ievadot deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trešā deva jālieto vienu mēnesi pēc otrās sākumdevas. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 75 mg; dažiem pacientiem piemērotas var izrādīties mazākas vai lielākas devas ieteicamajā intervālā no 25 mg līdz 150 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei. Pacientiem ar lieko ķermeņa masu vai aptaukošanos, var būt nepieciešamas lielākas devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai sēžas muskulī.

Uzturošo devu var koriģēt katru mēnesi. Koriģējot devu, jāņem vērā Niapelf ilgstošā darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu), jo uzturošo devu iedarbība pilnībā izpaudīsies, iespējams, pēc vairākiem mēnešiem.

*Pāreja no perorāli lietota ilgstošās darbības paliperidona vai perorāli lietota risperidona uz Niapelf*  
Niapelf lietošana jāsāk saskaņā ar aprakstu 4.2. apakšpunkta sākumā. Niapelf ikmēneša uzturošās terapijas laikā pacientiem, kuru stāvoklis iepriekš stabilizēts, izmantojot dažādas paliperidona ilgstošās darbības tablešu devas, analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību var sasniegt, veicot injekcijas. Niapelf uzturošās terapijas devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analogisku līdzsvara stāvokļa iedarbību, ir norādītas šeit:

<b>Paliperidona ilgstošās darbības tablešu un Niapelf devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību uzturošās terapijas laikā</b>	
<b>Paliperidona ilgstošās darbības tablešu deva līdz šim</b>	<b>Niapelf injekcija</b>
3 mg dienā	25-50 mg vienu reizi mēnesī
6 mg dienā	75 mg vienu reizi mēnesī
9 mg dienā	100 mg vienu reizi mēnesī
12 mg dienā	150 mg vienu reizi mēnesī

Iepriekš lietotās perorālās paliperidona vai risperidona zāles Niapelf lietošanas sākumā var pārtraukt lietot. Dažus pacientus var labvēlīgi ietekmēt pakāpeniska lietošanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuri pāriet no lielākām paliperidona perorālām devām (piemēram, 9-12 mg dienā) uz Niapelf injekcijām sēžas muskulī, pirmajos 6 mēnešos pēc pārejas var būt zemāka koncentrācija plazmā, tādēļ kā alternatīvu iespēju var apsvērt injekciju ievadīšanu deltveida muskulī pirmos 6 mēnešus.

#### *Pāreja no ilgstošās darbības risperidona injekcijām uz Niapelf*

Lai no iepriekš lietotām ilgstošās darbības risperidona injekcijām pārietu uz Niapelf, terapija jāsāk, kārtējās injekcijas vietā ievadot Niapelf. Pēc tam Niapelf jāievada reizi mēnesī. Vienu nedēļu ilga terapijas sākšanas režīms ar intramuskulārām injekcijām (attiecīgi 1. un 8. dienā), kas aprakstīts 4.2. apakšpunkta sākumā, nav nepieciešams. Pacienti, kuru stāvoklis jau ir stabilizēts, izmantojot dažādas risperidona ilgstošās darbības injekciju devas, analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību uzturošās terapijas laikā var sasniegt, ar šādām Niapelf devām vienu reizi mēnesī:

<b>Risperidona ilgstošās darbības injekciju un Niapelf devas, kas nepieciešamas, lai sasniegtu analogisku paliperidona līdzsvara stāvokļa iedarbību</b>	
<b>Risperidona ilgstošās darbības injekcijas deva līdz šim</b>	<b>Niapelf injekcija</b>
25 mg reizi 2 nedēļās	50 mg vienu reizi mēnesī
37,5 mg reizi 2 nedēļās	75 mg vienu reizi mēnesī
50 mg reizi 2 nedēļās	100 mg vienu reizi mēnesī

Antipsihotisko zāļu lietošanas pārtraukšana jāveic saskaņā ar atbilstošu zāļu izrakstīšanas informāciju. Ja Niapelf lietošana tiek pārtraukta, ir jāņem vērā tā ilgstošā iedarbība. Periodiski atkārtoti jāizvērtē ekstrapiramidālos simptomus (EPS) izraisījušo zāļu lietošanas nepieciešamība.

#### Izlaistas devas

##### *Kā novērst devu izlaišanu*

Niapelf terapijas sākšanas otro devu ieteicams ievadīt vienu nedēļu pēc pirmās devas. Lai neizlaistu devu, pacientiem otro devu drīkst ievadīt 4 dienas pirms vai pēc vienas nedēļas termiņa (8. dienā). Līdzīgi arī trešo devu un nākamās devas pēc terapijas sākšanas režīma ir ieteicams ievadīt vienu reizi mēnesī. Lai neizlaistu ikmēneša devu, pacientiem zāles drīkst injicēt 7 dienas pirms vai pēc viena mēneša termiņa.

Ja Niapelf otrajai injekcijai paredzētais datums (8. diena  $\pm$  4 dienas) ir nokavēts, terapija no jauna jāatsāk atbilstoši tam, cik laika ir pagājis kopš pirmās injekcijas pacientam.

##### *Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (< 4 nedēļas pēc pirmās injekcijas)*

Ja kopš pirmās injekcijas pagājušas mazāk nekā 4 nedēļas, pacientam iespējami drīz deltveida muskulī jāievada otrā 100 mg injekcija. Trešā Niapelf injekcija (75 mg) deltveida vai sēžas muskulī jāievada 5 nedēļas pēc pirmās injekcijas (neatkarīgi no otrās injekcijas ievadīšanas laika). Pēc tam jāīsteno parastā ikmēneša injekciju shēma, deltveida vai sēžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu individuālajai panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.



#### *Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (4-7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)*

Ja kopš Niapelf pirmās injekcijas pagājušas 4-7 nedēļas, devu ievadīšana jāatsāk, ievadot divas 100 mg devas saskaņā ar šeit norādīto shēmu.

1. Pēc iespējas ātrāk veikt vienu injekciju deltveida muskulī.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī pēc vienas nedēļas.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai sēžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu individuālajai panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

#### *Izlaista terapijas sākšanas otrā deva (> 7 nedēļas pēc pirmās injekcijas)*

Ja kopš Niapelf pirmās injekcijas pagājušas vairāk nekā 7 nedēļas, devu ievadīšana jāatsāk, kā aprakstīts norādījumos par Niapelf terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

#### *Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no 1 mēneša līdz 6 nedēļām)*

Pēc terapijas sākšanas Niapelf ieteicams injicēt reizi mēnesī. Ja kopš pēdējās injekcijas pagājušas mazāk nekā 6 nedēļas, iespējami drīz jāievada iepriekšējā stabilizētā stāvokļa deva, zāles pēc tam ievadot reizi mēnesī.

#### *Izlaista ikmēneša uzturošā deva (no > 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem)*

Ja kopš pēdējās Niapelf injekcijas pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas, ieteicams rīkoties atbilstoši šīm norādēm:

##### *Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar devu no 25 līdz 100 mg*

1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot devu, ar kuru pacienta stāvoklis tika stabilizēts iepriekš.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī (tāda pati deva) pēc nedēļas (8. dienā).
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai gūžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

##### *Pacientiem, kuru stāvoklis stabilizēts ar 150 mg*

1. Viena injekcija deltveida muskulī iespējami drīz, ievadot 100 mg.
2. Vēl viena injekcija deltveida muskulī pēc nedēļas (8. dienā), ievadot 100 mg.
3. Pēc tam var atsākt parasto ikmēneša injekciju shēmu, deltveida vai sēžas muskulī ievadot 25–150 mg zāļu atbilstoši konkrētā pacienta zāļu individuālajai panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

#### *Izlaista ikmēneša uzturošā deva (> 6 mēnešiem)*

Ja kopš Niapelf pēdējās injekcijas pagājuši vairāk nekā 6 mēneši, devu ievadīšana jāatsāk, kā tas aprakstīts norādījumos par Niapelf terapijas sākšanu iepriekš tekstā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Zāļu drošums un efektivitāte cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav noteikta.

Kopumā paliperidona ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru funkciju ir tāda pati kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru funkciju. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem nieru funkcija, iespējams, ir pavājināta, devas varbūt būs jāpielāgo (skatīt *Nieru darbības traucējumi* tālāk tekstā, kur ir ieteikumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Paliperidona iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens no  $\geq 50$  līdz  $< 80$  mL/min.) ieteicamā paliperidona terapijas sākšanas deva ir 100 mg terapijas 1. dienā un 75 mg pēc vienas nedēļas, abas devas ievadot deltveida muskulī. Ieteicamā ikmēneša uzturošā deva ir 50 mg, bet ieteicamais devu diapazons ir 25–100 mg atbilstoši konkrētā pacienta zāļu panesamībai un/vai zāļu efektivitātei.

Paliperidons nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 mL/min.) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Ņemot vērā pieredzi paliperidona perorālās zāļu formas lietošanā, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Tā kā paliperidona iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tad, ārstējot šādus pacientus, jārikojas piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Paliperidona drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Paliperidons ir paredzēts tikai ievadīšanai intramuskulāri. To nedrīkst ievadīt citos veidos. Tas lēni jāievada dziļi deltveida vai gluteālajā muskulī. Katra injekcija ir jāievada veselības aprūpes speciālistam. Zāļu deva ir jāievada ar vienu injekciju. Devu nedrīkst ievadīt ar vairākām injekcijām.

1. un 8. dienā injicējamās terapijas sākšanas devas jāievada deltveida muskulī, lai strauji sasniegtu terapeitisko koncentrāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc otrās sākumdevas ikmēneša uzturošās devas var ievadīt vai nu deltveida, vai sēžas muskulī. Par pāreju no injekcijām sēžas muskulī uz injekcijām deltveida muskulī (un pretēji) ir jālemj, ja pacients nepanes sāpes vai injekcijas vietā ir nepatīkamas sajūtas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat ieteicams kārtējo arī injekciju periodiski ievadīt ķermeņa otrā pusē, mainīt kreiso un labo pusi (skatīt tālāk tekstā).

Norādes par to, kā lietot Niapelf un rīkoties ar to, izklāstītas lietošanas instrukcijā (informācija paredzēta medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem).

#### *Ievadīšana deltveida muskulī*

Paliperidona terapijas sākšanas un uzturošo devu ievadīšanai deltveida muskulī ieteicamais adatas izmērs ir jānosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa ir  $\geq 90$  kg, ieteicams izmantot 1½ collas, 22. kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm). Ja pacienta ķermeņa masa ir < 90 kg, ieteicams izmantot 1 collas, 23. kalibra adatu (25,4 mm x 0,64 mm). Katra nākamā injekcija deltveida muskulī jāievada pretējās puses deltveida muskulī.

#### *Ievadīšana sēžas muskulī*

Paliperidona uzturošo devu ievadīšanai sēžas muskulī ieteicamais adatas izmērs ir 1½ collas, 22. kalibra (38,1 mm x 0,72 mm). Zāles jāievada sēžas muskuļa augšējā ārējā kvadrantā. Katra nākamā injekcija sēžas muskulī jāievada pretējās puses sēžas muskulī.

### **4.3. Kontraindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, risperidonu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Lietošana, ārstējot pacientus, kas ir akūtā uzbudinājuma vai smagā psihotiskā stāvoklī

Paliperidonu nedrīkst izmantot, lai kontrolētu akūtu uzbudinājuma vai smagu psihotisku stāvokli, ja simptomu kontrole ir jānodrošina nekavējoties.

## QT intervāls

Piesardzība ir nepieciešama, ja paliperidons tiek parakstīts pacientam ar diagnosticētu sirds un asinsvadu sistēmas slimību vai ja pacienta ģimenes anamnēzē ir konstatēta QT intervāla pagarināšanās, kā arī gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu.

## Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Lietojot paliperidonu, ziņots par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (NMS), ko raksturo hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, apziņas traucējumi un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis serumā. Šā sindroma gadījumā papildus klīniskās pazīmes var būt arī mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam attīstās pazīmes vai simptomi, kas liecina par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu, ir jāpārtrauc paliperidona lietošana.

## Tardīvā diskinēzija/ekstrapiramidālie simptomi

Uzskata, ka zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām spēj ierosināt tardīvo diskinēziju, ko raksturo ritmiskas, patvaļīgas, gribai nepakļautas kustības, īpaši mēles un/vai sejas kustības. Parādotes tardīvās diskinēzijas pazīmēm un simptomiem, ir jālemj par visu antipsihotisko līdzekļu, ieskaitot paliperidona, lietošanas pārtraukšanu.

Piesardzība nepieciešama, ja pacienti vienlaicīgi saņem gan psihostimulatorus (piemēram, metilfenidātu), gan paliperidonu, jo, pielāgojot vienu vai abu zāļu devu, var attīstīties ekstrapiramidāli simptomi. Ieteicams pakāpeniski pārtraukt terapiju ar stimulējošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze

Paliperidona lietošanas laikā ziņots par leikopēnijas, neitropēnijas un agranulocitozes rašanās gadījumiem. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ļoti reti (< 1/10 000 pacientiem) ziņots par agranulocitozi. Pacienti, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīgi samazināts leikocītu skaits vai zāļu ierosināta leikopēnija/neitropēnija, terapijas pirmajos mēnešos jānovēro, un tad, ja rodas pirmās klīniski nozīmīgas leikocītu skaita samazināšanās pazīmes un nav citu iespējamu tās cēloņu, paliperidona lietošana jāpārtrauc. Rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem ar klīniski nozīmīgu neitropēniju nerodas drudzis un citi infekcijas simptomi vai pazīmes, un tad, ja šādi simptomi vai pazīmes rodas, nekavējoties jāsāk atbilstoša terapija. Pacientiem ar smagu neitropēniju (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits <  $1 \times 10^9/l$ ) paliperidona lietošana jāpārtrauc un līdz leikocītu skaita normalizācijai to skaits jākontrolē.

## Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pacientiem, kuriem iepriekš bijusi perorāla risperidona vai perorāla paliperidona panesamība, retos gadījumos radušās anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.1. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakciju rašanās gadījumā jāpārtrauc paliperidona lietošana, jāuzsāk vispārēji balstterapijas pasākumi, ja tie klīniski piemēroti un pacients jānovēro, līdz pazīmes un simptomi ir izzuduši (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

## Hiperglikēmija un cukura diabēts

Paliperidona lietošanas laikā ir ziņots par hiperglikēmijas un cukura diabēta rašanos, pirms terapijas esoša cukura diabēta paasinājumu, ieskaitot diabētisko komu un ketoacidozi. Ieteicama piemērota klīniska uzraudzība atbilstoši izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām. Jānovēro, vai pacientiem, kas lieto paliperidonu, nerodas hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), bet pacientiem ar cukura diabētu regulāri jākontrolē iespējama glikozes līmeņa kontroles pasliktināšanās.

### Ķermeņa masas palielināšanās

Paliperidona lietošanas laikā ziņots par nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Regulāri jākontrolē ķermeņa masa.

### Lietošana pacientiem, kuriem ir prolaktīnatarīgi audzēji

Audu kultūru pētījumi liecina, ka prolaktīns var stimulēt cilvēka krūts audzēju šūnu augšanu. Laigan klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos pārliecinoša saistība ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu nav pierādīta, tomēr, ārstējot pacientus ar attiecīgu slimības vēsturi, ieteicams rīkoties piesardzīgi. Paliperidons piesardzīgi jālieto pacientiem ar audzēju, kas varētu būt prolaktīnatarīgs.

### Ortostatiska hipotensija

Paliperidons daļai pacientu var ierosināt ortostatisko hipotensiju, jo šīm zālēm piemīt spēja bloķēt alfa receptorus.

Ņemot vērā trīs placebo kontrolētu, 6 nedēļas ilgu paliperidona ilgstošas darbības tablešu fiksētu devu (3, 6, 9 un 12 mg) pētījumu apkopotos rezultātus, ortostatiskā hipotensija konstatēta 2,5% personu, kuras tika ārstētas ar paliperidona perorālo formu, salīdzinot ar 0,8% personu, kuras bija saņēmušas placebo. Paliperidonu jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu, išēmiju vai impulsu pārvades traucējumiem), cerebrovaskulāru slimību, kā arī stāvokļiem, kas veicina hipotensijas attīstību (piemēram, dehidratāciju un/vai hipovolēmiju).

### Krampju lēkmes

Paliperidonu jālieto piesardzīgi, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir krampju lēkmes vai citi stāvokļi, kas var pazemināt krampju lēkmju sliekšni.

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem paliperidona koncentrācija plazmā ir palielināta, tāpēc pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devu ieteicams koriģēt. Paliperidons nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 mL/min.) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase) nav pieejami. Jārīkojas piesardzīgi, ja paliperidonu lieto šādu pacientu ārstēšanai.

### Gados vecāki demences pacienti

Paliperidona iedarbība uz gados vecākiem demences pacientiem nav pētīta. Paliperidons jālieto piesardzīgi gados vecākiem pacientiem ar demenci un insulta riska faktoriem.

Tālāk minētā pieredze, kas iegūta, lietojot risperidonu, ir attiecināma arī uz paliperidonu.

### *Vispārējā mirstība*

Pārlūkojot 17 kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, redzams, ka gados vecākiem demences pacientiem, kas tiek ārstēti ar citiem atipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, to skaitā risperidonu, aripiprazolu, olanzapīnu un kvetiapīnu, bija paaugstināts mirstības risks, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Ar risperidonu ārstēto pacientu grupā mirstība bija 4%, salīdzinot ar 3,1% placebo grupā.

### *Nevēlamas cerebrovaskulāras blakusparādības*

Nejaušinātos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos demences pacientu grupā, kuri lietoja kādu no atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, ieskaitot risperidonu, aripiprazolu un olanzapīnu, tika konstatēts aptuveni trīskāršs nevēlamo cerebrovaskulāro blakusparādību riska pieaugums. Šī paaugstinātā riska mehānisms nav zināms.

### Parkinsona slimība un demence ar Levi ķermenīšiem

Izrakstot paliperidonu pacientiem ar Parkinsona slimību vai demenci ar Levi ķermenīšiem, ārstiem jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība, jo abu grupu pacientiem, iespējams, ir paaugstināts ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma attīstības risks, kā arī palielināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem. Šāda paaugstināta jutība līdz ar ekstrapiramidāliem simptomiem var izpausties kā apjukums, garīga notrulināšanās un posturāla nestabilitāte ar biežiem kritieniem.

### Priapisms

Ziņojumi rāda, ka antipsihotiskas zāles (ieskaitot risperidonu) ar alfa adrenerģiskos receptorus bloķējošām īpašībām var izraisīt priapismu. Tāpat tika saņemti ziņojumi, ka pēcreģistrācijas uzraudzības laikā priapisms konstatēts pacientiem, kuri lietoja paliperidona (kas ir risperidona aktīvais metabolīts) perorālo formu. Pacienti jāinformē par nepieciešamību nekavējoties vērsties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības, ja priapisms nav pārgājis 4 stundu laikā.

### Ķermeņa temperatūras regulēšana

Organisma spējas pazemināt ķermeņa iekšējo temperatūru traucējumi ir saistīti ar antipsihotiskām zālēm. Izrakstot paliperidonu pacientiem, kas varētu nonākt situācijās, kad ķermeņa iekšējā temperatūra var paaugstināties, piemēram, intensīva fiziskā slodze, liela karstuma iedarbība, vienlaicīgi lietotas zāles ar antiholīnērgisku iedarbību vai ir pakļauti dehidratācijai, ir ieteicama atbilstoša piesardzība.

### Venozā trombembolija

Ir ziņots par venozās trombembolijas (VTE) gadījumiem, lietojot antipsihotiskās zāles. Tā kā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar antipsihotiskajiem līdzekļiem, bieži ir iegūti VTE riska faktori, visi iespējamie VTE riska faktori jānosaka pirms terapijas un paliperidona terapijas laikā, un jāveic profilaktiski pasākumi.

### Antiemētiska iedarbība

Paliperidona preklīniskajos pētījumos tika novērota zāļu antiemētiska iedarbība. Šāda iedarbība, ja tā izpaužas cilvēkiem, var maskēt dažu zāļu pārdozēšanas, kā arī tādu stāvokļu kā zarnu nosprostojumus, Reja sindroms vai smadzeņu audzējs, pazīmes un simptomus.

### Lietošana

Ir jārikojas piesardzīgi, lai nepieļautu paliperidona nejaušu injicēšanu asinsvadā.

### Intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar zālēm, piemēram, paliperidonu, kurām raksturīga antagonistējoša iedarbība uz alfa-1a adrenerģiskajiem receptoriem, ir novērots intraoperatīvs kustīgas varavīksnenes sindroms (*intraoperative floppy iris syndrome; IFIS*) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Operācijas laikā un pēc tās *IFIS* var palielināt ar acīm saistītu komplikāciju risku. Acu ķirurgam pirms operācijas jāsaņem informācija par visām pašlaik lietojamajām vai iepriekš lietotajām zālēm ar antagonistisku iedarbību uz alfa-1 adrenergiskajiem receptoriem. Tā kā nav noteikts iespējamais ieguvums, ko dod alfa-1 blokatoru lietošanas pārtraukšana pirms kataraktas operācijas, tas jāsalīdzina ar antipsihotiskās terapijas lietošanas pārtraukšanas radīto risku.

#### Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Jāievēro piesardzība, parakstot paliperidonu kopā ar zālēm, kas var pagarināt QT intervālu, piemēram, IA klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu), atsevišķiem antihistamīna līdzekļiem, dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem un atsevišķiem pretmalārijas līdzekļiem (piemēram, meflohīnu). Šis saraksts ir orientējošs un nav pilnīgs.

#### Niapelf potenciālā ietekme uz citām zālēm

Paliperidonam nevajadzētu izraisīt klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību ar zālēm, ko metabolizē citohroma P-450 izozīmi.

Ņemot vērā paliperidona primāro iedarbību uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (skatīt 4.8. apakšpunktu), paliperidons piesardzīgi jālieto kopā ar citām centrālās iedarbības zālēm, piemēram, ar anksiolītiskajiem līdzekļiem, lielāko daļu antipsihotisko līdzekļu, miega zālēm, opiātiem utt., kā arī ar alkoholu.

Paliperidons var iedarboties pretēji levodopas un citu dopamīna agonistu iedarbībai. Ja šī kombinācija ir nepieciešama, īpaši Parkinsona slimības pēdējā stadijā, pacientam jāparaksta katru zāļu mazākā efektīvā deva.

Tā kā šīs zāles var izraisīt ortostatisko hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), var novērot aditīvu efektu, ja paliperidonu lieto kopā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, kam arī ir šāds potenciāls, piemēram, ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem vai tricikliskiem antidepresantiem.

Piesardzība ir ieteicama, ja paliperidons tiek kombinēts ar citām zālēm, par kurām zināms, ka tās pazemina krampju lēkmju sliekšni (piemēram, fenotiazīniem vai butirofenoniem, tricikliskajiem antidepresantiem vai serotonīnaatpakaļsaistes inhibitoriem, tramadolu, meflohīnu utt.).

Paliperidona ilgstošās darbības tablešu iekšķīga lietošana koncentrācijas līdzsvara stāvoklī (12 mg reizi dienā) vienlaicīgi ar divaproeksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm (no 500 mg līdz 2000 mg reizi dienā) valproāta līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku neietekmēja.

Pētījumi par paliperidona un litija mijiedarbību nav veikti, tomēr farmakokinētiskā mijiedarbība ir maz ticama.

#### Citu zāļu potenciālā ietekme uz Niapelf

*In vitro* pētījumi ļauj secināt, ka paliperidona metabolismā nedaudz iesaistīti CYP2D6 un CYP3A4, taču nav *in vitro* vai *in vivo* indikāciju, ka šiem izozīmiem būtu nozīmīga loma paliperidona metabolismā. Paliperidona perorālo formu lietojot vienlaicīgi ar paroksetīnu, spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, klīniski nozīmīga iedarbība uz paliperidona farmakokinētiku netika konstatēta.

Ilgstošās darbības perorāla paliperidona lietošana vienu reizi dienā vienlaicīgi ar 200 mg karbamazepīna divas reizes dienā par apmēram 37% samazināja paliperidona vidējo līdzsvara stāvokļa  $C_{max}$  un AUC. Šo samazinājumu lielā mērā izraisa paliperidona nieru klirensa palielināšanās par 35%, ko, visticamāk, nosaka karbamazepīna inducētais nieru P-gp. Nedaudz samazināts ar urīnu izdalītās neizmainītas aktīvās vielas daudzums ļauj secināt, ka paliperidona lietošana vienlaicīgi ar karbamazepīnu paliperidona CYP metabolismu un biopieejamību ietekmē maz. Lietojot lielākas karbamazepīna devas var rasties lielāka paliperidona koncentrācijas samazināšanās plazmā. Uzsākot karbamazepīna lietošanu, paliperidona deva atkārtoti jāizvērtē un, ja nepieciešams, jāpalielina. Tāpat, ja pārtrauc karbamazepīna lietošanu, paliperidona deva ir atkārtoti jāizvērtē un, ja nepieciešams, jāsamazina.

Vienreizējas perorālas ilgstošās darbības paliperidona 12 mg tabletes lietošana vienlaicīgi ar nātrija divalproksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm (divas 500 mg tabletes vienu reizi dienā) paliperidona  $C_{max}$  un AUC palielināja par apmēram 50%, kas, visticamāk, izskaidrojams ar palielinātu perorālās formas absorbciju. Tā kā ietekme uz sistēmisko klirensu netika konstatēta, klīniski nozīmīga mijiedarbība starp divalproksa nātrija ilgstošās darbības tabletēm un paliperidona intramuskulāru injekciju nav sagaidāma. Šāda mijiedarbība ar paliperidonu nav pētīta.

#### Niapelf lietošana vienlaicīgi ar risperidonu vai perorālu paliperidonu

Tā kā paliperidons ir galvenais risperidona aktīvais metabolīts, paliperidonu ilgstoši lietojot vienlaikus ar risperidonu vai perorālu paliperidonu, jāievēro piesardzība. Drošuma dati par paliperidona lietošanu vienlaikus ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem ir ierobežoti.

#### Niapelf lietošana vienlaicīgi ar psihostimulatoriem

Psihostimulatoru (piemēram, metilfenidāta) lietošana kombinācijā ar paliperidonu var izraisīt ekstrapiramidālus simptomus, ja maina vienu vai abas terapijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Adekvātu datu par paliperidona lietošanu grūtniecības laikā nav. Intramuskulāri injicēts paliperidona palmitāts un perorāli ievadīts paliperidons pētījumos ar dzīvniekiem nebija teratogēns, taču tika konstatēti citi reproduktīvās toksicitātes veidi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti paliperidona iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro. Paliperidonu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

#### Barošana ar krūti

Paliperidons cilvēka mātes pienā izdalās tādā daudzumā, ka var ietekmēt ar krūti barotu zīdaiņi, ja sieviete, kas baro bērnu ar krūti, saņem paliperidona terapeitiskas devas. Paliperidonu nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

#### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos būtiska ietekme netika konstatēta.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Paliperidons var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var ietekmēt nervu sistēmu un redzi, izraisot nomierinošu efektu, miegainību, sinkopi un neskaidru redzi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpēc pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz būs zināma katra pacienta individuālā jutība pret paliperidonu.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ziņojumos no klīniskajiem pētījumiem visbiežāk minētās zāļu blakusparādības (ADR) bija bezmiegs, galvassāpes, trauksme, augšējo elpceļu infekcija, reakcija injekcijas vietā, parkinsonisms, ķermeņa masas palielināšanās, akatīzija, uzbudinājums, sedācija/miegainība, slikta dūša, aizcietējums, reibonis, muskuļu un kaulu sāpes, tahikardija, trīce, sāpes vēderā, vemšana, caureja, nespēks un distonija. No šim blakusparādībām akatīzija un sedācija/miegainība acīmredzot ir atkarīgas no devas.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tekstā uzskaitītas visas paliperidona lietošanas laikā ziņotās zāļu blakusparādības (ADR), iedalot tās sastopamības biežuma grupās atbilstoši paliperidona palmitāta klīnisko pētījumu rezultātiem. Klasifikācijā izmantoti šādi termini un sastopamības biežuma grupas: *ļoti bieži* ( $\geq 1/10$ ), *bieži* ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), *retāk* ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), *reti* ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), *ļoti reti* ( $< 1/10\ 000$ ) un *nav zināms* (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēma	Zāļu blakusparādības				
	Sastopamības biežums				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms <sup>a</sup>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, gripa	pneimoniya, bronhīts, elpceļu infekcija, sinusīts, cistīts, auss infekcija, tonsilīts, onihomikoze, celulīts, zemādas abscess	acs infekcija, akarodermatīts	
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			samazināts leikocītu skaits, anēmija	neitropēnija, trombocitopēnija, palielināts eozinofilo leikocītu skaits	agranulocitoze
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			paaugstināta jutība		anafilaktiska reakcija
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>		hiperprolaktinēmija <sup>b</sup>		neatbilstoša antidurētiskā hormona sekrēcija, glikoze urīnā	
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		hiperglikēmija, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba	cukura diabēts <sup>d</sup> , hiperinsulinēmija, pastiprināta ēstgriba, anoreksija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	diabētiskā ketoacidoze, hipoglikēmija, polidipsija	ūdens intoksikācija



<b>Psihiskie traucējumi</b>	bezmiegs <sup>c</sup>	uzbudinājums, depresija, trauksme	miega traucējumi, mānija, samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, nakts murgi	katatonija, apjukuma stāvoklis, somnambulisms, notrulināts afekts, anorgasmija	ar miegu saistīts ēšanas traucējums
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		parkinsonisms <sup>c</sup> , akatīzija <sup>c</sup> , sedācija/miegainība, distonija <sup>c</sup> , reibonis, diskīnēzija <sup>c</sup> , trīce, galvassāpes	tardīvā diskīnēzija, sinkope, psihomotorā hiperaktivitāte, posturāls reibonis, uzmanības traucējumi, dizartrijs, disgeizija, hipoestēzija, parestēzija	ļaukdabīgais neiroleptiskais sindroms, cerebrāla išēmija, nereāģēšana pret kairinātājiem, samaņas zudums, pazemināts apziņas līmenis, krampji <sup>c</sup> , līdzsvara traucējumi, patoloģiska koordinācija, galvas titubācija	diabētiska koma
<b>Acu bojājumi</b>			neskaidra redze, konjunktivīts, sausā acs	glaukoma, acu kustību traucējumi, acu grozīšanās, fotofobija, pastiprināta asarošana, acu hiperēmija	intraoperatīvais kustīgas varavīksnēnes sindroms
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>			vertigo, dīžinkstēšana ausīs, ausu sāpes		
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		tahikardija	atrioventrikulārā blokāde, impulsu pārvades traucējumi, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, posturālas ortostatiskas tahikardijas sindroms, bradikardija, patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā, sirdsklauves	priekškambaru mirdzēšana, sinusa aritmija	
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		hipertensija	hipotensija, ortostatiska hipotensija	plaušu embolija, vēnoza tromboze, pietvīkums	išēmija

<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		klepus, aizlikts deguns	aizdusa, faringolaringeālas sāpes, deguna asiņošana	miega apnojas sindroms, sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos, trokšņi plaušās, sēkšana	hiperventilācija, aspirācijas pneimonija, disfonija
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, dispepsija, zobu sāpes	diskomforta sajūta vēderā, gastroenterīts, disfāģija, sausa mute, meteorisms	Pankreatīts, zarnu nosprotojums, pietūkusi mēle, fēcū nesaturēšana, fekaloma, heilīts	ileuss
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		paaugstināts transamināžu līmenis	paaugstināts gamma-glutamiltansferāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis		dzelte
<b>Adas un zemādas audu bojājumi</b>			nātrene, nieze, izsitumi, alopecija, ekzēma, sausa āda, eritēma, pinnes	zāļu izraisīti izsitumi, hiperkeratoze, seborejisks dermatīts, blaugznas	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, ādas krāsas maiņa
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Skeleta - muskuļu sāpes, sāpes mugurā, artralģija	paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums	rabdomiolīze, locītavu pietūkums,	patoloģiska poza
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			urīna nesaturēšana, polakiūrija, dizūrija	urīna aizture	
<b>Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā</b>					jaundzimušā zāļu abstinences sindroms (skatīt 4.6. apakšpunktu)
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>		amenoreja	erektīlā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, menstruāciju traucējumi <sup>c</sup> , ginekomastija, galaktoreja, dzimumdisfunkcija, sāpes krūšu dziedzeros	priapisms, diskomforts krūšu dziedzeros, krūšu dziedzeru uzbriešana, krūšu dziedzeru palielināšanās, izdalījumi no maksts	

<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		drudzis, astēnija, nespēks, reakcija injekcijas vietā	sejas tūska, tūska <sup>e</sup> , paaugstināta ķermeņa temperatūra, patoloģiska gaita, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, savārgums, sacietējums	hipotermija, drebuļi, slāpes, zāļu abstinences sindroms, abscess injekcijas vietā, celulīts injekcijas vietā, cista injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā	pazemināta ķermeņa temperatūra, nekroze injekcijas vietā, čūla injekcijas vietā
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>			krišana		

<sup>a</sup> Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts kā “nav zināms”, jo tās nav novērotas paliperidona palmitāta klīniskajos pētījumos. Informācija par tām ir iegūta vai nu no pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem, un to biežums nav nosakāms, vai arī no jebkuru risperidona zāļu formu vai paliperidona perorālo zāļu formu klīnisko pētījumudatiem un/vai pēcreģistrācijas ziņojumiem.

<sup>b</sup> Skatīt tālāk, “Hiperprolaktinēmija”.

<sup>c</sup> Skatīt tālāk, “Ekstrapiramidālie simptomi”.

<sup>d</sup> Ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos par cukura diabētu ziņots 0,32% paliperidona lietotāju un 0,39% pacientu placebo grupā. Kopējais rašanās biežums visos klīniskos pētījumos bija 0,65% visu paliperidona palmitāta lietojušo pacientu.

<sup>e</sup> **Bezmiegs ietver:** bezmiegu miega sākumposmā, bezmiegu miega vidusposmā; **Krampji ietver:** *grand mal* krampju lēkmes. **Tūska ietver:** ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku, stingro tūsku. **Menstruālie traucējumi ietver:** menstruāciju kavēšanos, neregulāras menstruācijas, oligomenoreju.

#### Nevēlamās blakusparādības, kas radušās risperidona zāļu formu lietošanas laikā

Paliperidons ir risperidona aktīvais metabolīts, tādēļ šo savienojumu (gan perorālo, gan injicējamo zāļu formu) blakusparādību profils ir attiecināms uz abām aktīvajām vielām.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Anafilaktiska reakcija*

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas agrāk ir panesuši perorāli lietotu risperidonu vai paliperidonu, retos gadījumos pēc paliperidona injekcijas ir aprakstīta anafilaktiska reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Reakcijas injekcijas vietā*

Ziņojumos visbiežāk minētā nevēlamā reakcija injekcijas vietā bija sāpes. Vairākumā gadījumā šī reakcija bija viegla līdz vidēji smaga. Saskaņā ar indivīdu vērtējumu par sāpēm injekcijas vietā, kas tika pamatotas ar vizuālo analoģo skalu, laika gaitā visos paliperidona 2. un 3. fāzes pētījumos tās kļuva retākas un mazāk intensīvas. Injekcijas deltveida muskulī tika uztvertas kā nedaudz sāpīgākas par attiecīgajām injekcijām sēžas muskulī.

Citas reakcijas injekcijas vietā bija lielākoties vieglas, piemēram, sacietējums injekcijas vietā (bieži), nieze (retāk) un mezgli (reti).

#### *Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)*

EPS ietvērta šādu terminu apkopotu analīzi: parkinsonisms (arī siekalu hipersekrēcija, skeleta muskuļu stīvums, parkinsonisms, siekalošanās, saraustītas kustības, bradikinēzija, hipokinēzija, maskas veida seja, muskuļu sasprindzinājums, akinēzija, pakauša muskuļu stīvums, muskuļu stīvums, parkinsoniska gaita, patoloģisks glabellārais reflekss un parkinsoniska trīce miera stāvoklī, akatīzija (ietver akatīziju, nemieru, hiperkinēziju un nemierīgo kāju sindromu), diskīnēzija (diskinēzija, muskuļu raustīšanās, horeoatetoze, atetoze un mioklonuss), distonija (ietver distoniju, hipertoniju, kakla izliekšanos, gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas, muskuļu kontraktūras, blefarospazmas, acu valbišanos, mēles paralīzi, sejas muskuļu spazmas, balsenes spazmas, miotoniju, opistotonusu, mutes un rīkles spazmas, pleirototonusu, mēles spazmas un trizmu) un trīce. Jāatzīmē, ka ir iekļauts plašāks simptomu spektrs, un nav obligāti, ka šie simptomi ir ekstrapiramidālas izcelsmes.

#### *Ķermeņa masas palielināšanās*

Pētījumā, kas ilga 13 nedēļas, ar 150 mg sākšanas devu personām ar patoloģisku ķermeņa masas palielināšanos par  $\geq 7\%$  konstatēja saistību ar devu, sastopamības biežums placebo grupā tas bija 5%, salīdzinot ar 6%, 8% un 13% attiecīgi paliperidona 25 mg, 100 mg un 150 mg grupās.

Ilgtermiņa recidīvu profilakses pētījuma 33-nedēļu atklātajā pārejas/uzturošajā periodā 12% ar paliperidonu ārstēto personu sasniedza šo kritēriju (ķermeņa masas pieaugums par  $\geq 7\%$  no dubultmaskētās fāzes līdz mērķa kritērijam); laikā no atklātās fāzes sākotnējiem radītājiem ķermeņa masa izmainījās vidēji (SN) par +0,7 (4,79) kg.

#### *Hiperprolaktinēmija*

Klīniskajos pētījumos prolaktīna līmeņa serumā mediānas paaugstināšanās tika konstatēta abu dzimumu pacientiem, kas saņēma paliperidonu. Sprīžot pēc ziņojumiem, nevēlamas blakusparādības, kas varētu liecināt par prolaktīna līmeņa paaugstināšanos (piemēram, amenoreja, galaktoreja, menstruālā cikla traucējumi, ginekomastija) tika konstatētas kopumā  $< 1\%$  personu.

#### Grupas efekti

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ir iespējama QT pagarināšanās, kambaru aritmijas (kambaru fibrilācija, kambaru tahikardija), pēkšņa neizskaidrojama nāve, sirds apstāšanās un *Torsades de pointes*.

Ir ziņots par venozās trombembolijas gadījumiem tostarp plaušu embolijas gadījumiem, kā arī dziļo vēnu trombozes gadījumiem (sastopamības biežums nav zināms).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Kopumā sagaidāmās pazīmes un simptomi ir pastiprinātas paliperidona farmakoloģiskās iedarbības zināmās izpausmes, t.i, miegainība un nomierinošs efekts, tahikardija un hipotensija, QT pagarināšanās un ekstrapiramidāli simptomi. Ir ziņots par *Torsades de pointes* un kambaru fibrilāciju pacientam, kurš pārdozēja paliperidona perorālo zāļu formu. Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāpārbauda, vai simptomus nav izraisījušas vairākas zāles reizē.

## Ārstēšana

Lemjot par nepieciešamo ārstēšanu un vērtējot atveseļošanos, jāņem vērā šo zāļu pagarinātā iedarbība un paliperidona ilgais eliminācijas pusperiods. Specifiska paliperidona antidota nav.

Ir jāizvēlas vispārēji stāvokļa uzlabošanas pasākumi. Nodrošiniet un uzturiet elpceļu caurlaidību, kā arī adekvātu oksigēnāciju un ventilāciju.

Nekavējoties ir jāsāk kardiovaskulārā pārraudzība, tostarp nepārtraukta elektrokardiogrāfiskā monitorēšana, lai diagnosticētu iespējamās aritmijas. Hipotensija un cirkulatorais kolapss jāārstē ar atbilstošiem līdzekļiem, piemēram, intravenozām šķidruma infūzijām un/vai simpatomimētiskiem līdzekļiem. Ja attīstās smagi ekstrapiramidāli simptomi, jāievada antiholīnērgiski līdzekļi. Rūpīga uzraudzība un monitorēšana jāturpina, līdz pacients atveseļojas.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, citi antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AX13

Paliperidons satur (+)- un (-)-paliperidona racēmisko maisījumu.

#### Darbības mehānisms

Paliperidons selektīvi bloķē monoamīnu iedarbību, un tā farmakoloģiskās īpašības atšķiras no tradicionālo neiroleptisko līdzekļu farmakoloģiskās īpašībām. Paliperidons cieši saistās ar serotonīnērgiskajiem 5-HT<sub>2</sub> un dopamīnērgiskajiem D<sub>2</sub> receptoriem. Paliperidons tāpat bloķē alfa-1 adrenerģiskos receptorus un nedaudz mazāk H<sub>1</sub> histamīnērgiskos un alfa-2 adrenerģiskos receptorus. (+)- un (-)-paliperidona enantiomēru farmakoloģiskā aktivitāte ir analogiska gan kvalitatīvi, gan kvantitatīvi.

Paliperidons nesaistās ar holīnērgiskajiem receptoriem. Lai gan paliperidons ir spēcīgs D<sub>2</sub> antagonists, kas, kā uzskata, mazina šizofrēnijas pozitīvos simptomus, tas neizraisa tik izteiktu katalēpsiju un mazāk kā tradicionālie neiroleptiskie līdzekļi ietekmē motorās funkcijas. Dominējošais centrālais serotonīna antagonisms var mazināt paliperidona tendenci izraisīt ekstrapiramidālas blakusparādības.

#### Klīniskā efektivitāte

##### *Šizofrēnijas akūta ārstēšana*

Paliperidona efektivitāte šizofrēnijas akūtai ārstēšanai tika konstatēta četros īstermiņa (viens 9 nedēļas un trīs 13 nedēļu) dubultmaskētos, nejaušinātos, placebo kontrolētos fiksētas devas pētījumos par iedarbību uz stacionētiem pieaugušiem pacientiem ar akūtu recidīvu, kas atbilda DSM-IV šizofrēnijas kritērijiem. Paliperidona fiksētās devas šajos pētījumos tika ievadītas 1., 8. un 36. dienā (9 nedēļu pētījumā) un vēl viena deva – 64. dienā (13 nedēļu pētījumos). Akūti ārstējot šizofrēniju ar paliperidonu, papildu antipsihotisko līdzekļu perorāla lietošana nebija nepieciešama. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs tika definēts kā pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*) kopējā punktu skaita samazināšanās, kā redzams tabulā tālāk tekstā. PANSS ir validēta vairāku kritēriju sistēma, balstīta uz pieciem faktoriem, kas ļauj izvērtēt pozitīvos simptomus, negatīvos simptomus, dezorganizētas domas, nekontrolētu naidu/satraukumu un trauksmi/depresiju. Funkcionēšana tika izvērtēta, izmantojot personiskā un sociālā snieguma (*Personal and Social Performance – PSP*) skalu. PSP ir validēta, klīnicistiem paredzēta skala, kas ļauj novērtēt personisko un sociālo funkcionēšanu četrās jomās: sabiedriski derīgas aktivitātes (darbs un mācības), personiskās un sociālās attiecības, rūpes par sevi, kā arī traucējoša un agresīva uzvedība.

13 nedēļu ilga pētījumā (n = 636) paliperidona trīs fiksētas devas (150 mg sākšanas injekcija deltveida muskulī, kam sekoja 3 sēžas vai deltveida muskulī ievadītas devas: vai nu 25 mg/4 nedēļas, 100 mg/4 nedēļas, vai arī 150 mg/4 nedēļas) tika salīdzinātas ar placebo, un visas trīs paliperidona devas pārspēja placebo spēja uzlabot PANSS kopējo punktu summu. Šajā pētījumā gan 100 mg/4 nedēļas, gan 150 mg/4 nedēļas grupas bija statistiski pārākas par placebo PSP punktu summas uzlabošanā, taču grupā 25 mg/4 nedēļas šādi rezultāti netika sasniegti.

Šie rezultāti apstiprina efektivitāti visu terapijaslaiku, kā arī PANSS uzlabošanos, un tika konstatēti jau 4. dienā, taču būtiskas atšķirības 25 mg un 150 mg paliperidona grupās tika sasniegtas līdz 8. dienai.

Pārējo pētījumu rezultāti statistiski nozīmīgi nosvērās par labu paliperidonam, izņemot 50 mg devu vienā pētījumā (skatīt tabulu tālāk tekstā).

Šizofrēnijas pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (PANSS) kopējais punktu skaits – izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem līdz mērķa kritērijam – LOCF pētījumiem R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 un R092670-PSY-3007: primārās efektivitātes analīzes kopums					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Izmaiņas vidēji (SN)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Izmaiņas vidēji (SN)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Izmaiņas vidēji (SN)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--	0,015	0,017	< 0,001	--
<b>R092670-SCH-201</b>	n = 66		n = 63	n = 68	
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Izmaiņas vidēji (SN)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P vērtība (salīdzinot ar placebo)	--		0,001	< 0,0001	

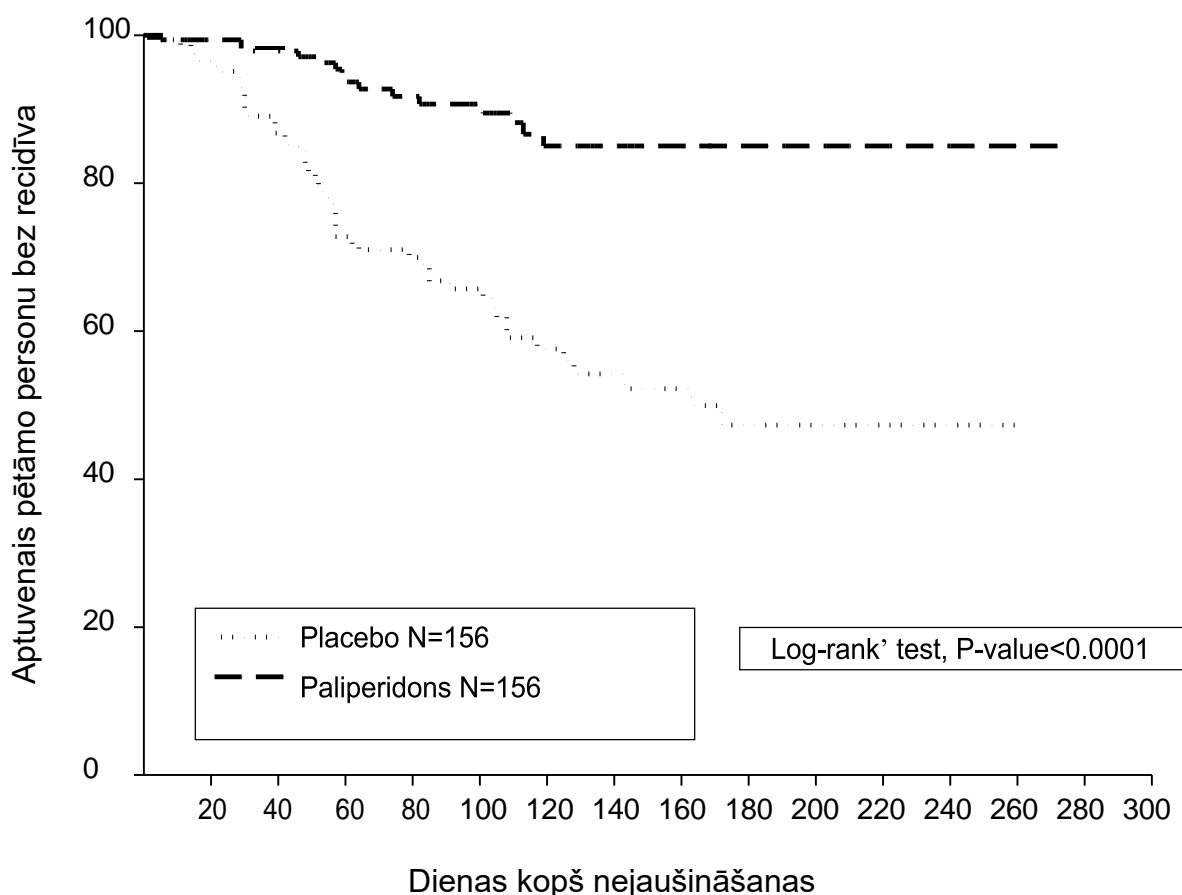
\* Pētījumā R092670-PSY-3007 visiem indivīdiem paliperidona terapijas grupā 150 mg sākšanas deva tika ievadīta 1. dienā, pēc tam ievadot ordinētās devas.

Piezīme. Punktu summas negatīvas izmaiņas liecina par uzlabošanos.

#### *Simptomu kontroles uzturēšana un šizofrēnijas recidīva aizkavēšana*

Paliperidona spēja nodrošināt šizofrēnijas simptomātisku kontroli, kā arī aizkavēt šīs slimības recidīvu, tika noteikta ilgstošā dubultmaskētā, placebo kontrolētā elastīgas devas pētījumā, apsekojot 849 gadus jaunākus pieaugušus pacientus, kas atbilda šizofrēnijas DSM-IV kritērijiem. Šajā pētījumā ietilpa 33 nedēļu ilga atklāta akūtas ārstēšanas un stabilizācijas fāze, nejausināta un dubultmaskēta placebo kontrolēta fāze, lai novērotu recidīvu attīstību, un 52 nedēļu garš atklāts pagarinājuma periods. Šajā pētījumā tika izmantotas paliperidona 25, 50, 75 un 100 mg devas, ko ievadīja vienu reizi mēnesī; 75 mg devas tika izmantotas tikai 52 nedēļu ilgušajā atklātajā pētījuma pagarinājumā.

Indivīdi sākumā, 9 nedēļu pārejas periodā, saņēma paliperidona elastīgas devas (25-100 mg), kam sekoja 24 nedēļas garš uzturošais periods, kad pētījuma dalībniekiem nepieciešamais PANSS punktu skaits bija  $\leq 75$ . Devu pielāgošana tika pieļauta tikai uzturēšanas perioda pirmajās 12 nedēļās. Visi 410 stabilizētie pacienti pētījuma dažāda garuma dubultmaskētajā fāzē pēc nejaušības principa bija iedalīti vai nu paliperidona (vidējais ilgums – 171 diena [no 1 dienas līdz 407 dienām]), vai placebo (vidējais ilgums – 105 dienas [no 8 dienām līdz 441 dienai]) grupā līdz kārtējam šizofrēnijas simptomu recidīvam. Efektivitātes dēļ pētījums tika pārtraukts agri, jo, kā tika konstatēts, pacientiem, kas tika ārstēti ar paliperidonu, recidīvsiestājās ievērojami vēlāk ( $p < 0,0001$ , 1. attēls) nekā tiem pacientiem, kas saņēma placebo (risika attiecība = 4,32; 95% TI: 2,4-7,7).



**1. attēls.** *Kaplan-Meier* līkne: laiks līdz recidīvam – Starpposma analīze (Ārstēšanas nodoma starpposma analīžu kopums)

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par paliperidonu visās ar šizofrēniju slimās pediātriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Absorbcija un izkliede

Paliperidona palmitāts ir paliperidona prekursors palmitāta estera formā. Tā kā savienojums ir izteikti mazšķīstošs ūdenī, paliperidona palmitāts pēc intramuskulāras injekcijas šķīst ļoti lēni, līdz tiek hidrolizēts līdz paliperidonam un absorbēts sistēmiskajā cirkulācijā. Pēc vienas intramuskulāri ievadītas devas paliperidona koncentrācija plazmā pakāpeniski pieaug, līdz sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā,  $T_{max}$  mediāni 13 dienas. Aktīvās vielas izdalīšanās sākas jau 1. dienā un ilgst vismaz 4 mēnešus.

Pēc vienas intramuskulāras injekcijas (25-150 mg) deltveida muskulī  $C_{max}$  vidēji bija par 28% augstāka, salīdzinot ar rezultātu pēc injekcijas sēžas muskulī. Divas sākotnējās intramuskulārās injekcijas deltveida muskulī – 150 mg 1. dienā un 100 mg 8. dienā – palīdz strauji sasniegt terapeitisko koncentrāciju. Paliperidona izdalīšanās profils un devu režīms ļauj sasniegt stabilu terapeitisku koncentrāciju. Paliperidona kopējā iedarbība pēc paliperidona ievadīšanas bija tieši proporcionāla 25-150 mg devu intervālā, bet  $C_{max}$  devām, kas pārsniedza 50 mg, tā bija mazāk proporcionāla. Paliperidona 100 mg devai vidējā maksimālā līdzsvara koncentrācijas attiecība bija vidēji 1,8 pēc ievadīšanas sēžas muskulī un 2,2 pēc ievadīšanas deltveida muskulī.

Paliperidona šķietamā pusperioda mediāna pēc paliperidona 25-150 mg devu ievadīšanas bija vismaz no 25-49 dienām.

Paliperidona palmitāta absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc paliperidona ievadīšanas ir 100%.

Pēc paliperidona palmitāta ievadīšanas paliperidona (+) un (-) enantiomēri pārvēršas no viena otrā, līdz AUC attiecība (+) pret (-) ir apmēram 1,6-1,8.

Ar plazmas proteīniem saistās 74% racēmiskā paliperidona. Biotransformācija un eliminācija

Nedēļu pēc vienreizējas 1 mg tūlītējas iedarbības  $^{14}C$  paliperidona devas perorālas lietošanas 59% tika neizmainītā veidā izvadīti ar urīnu, liecinot, ka paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Apmēram 80% no ievadītās radioaktīvās vielas devas tika konstatēti urīnā, bet 11% – ar izkārņojumos. Ir identificēti četri metabolisma ceļi *in vivo*, katrā no tiem tiek metabolizēts ne vairāk par 6,5% devas: dealkilācija, hidroksilācija, dehidrogenācija un benzizoksazola šķelšana. Lai gan pētījumi *in vitro* ir norādījuši uz CYP2D6 un CYP3A4 iesaisti paliperidona metabolismā, nav iegūti pierādījumi *in vivo*, ka šie izoenzīmi būtu ļoti nozīmīgi paliperidona metabolismā. Populāciju farmakokinētikas analīzes neuzrāda būtisku atšķirību paliperidona šķietamajā klīrensā neatkarīgi no tā, vai paliperidons tika perorāli ievadīts CYP2D6 spēcīgiem vai vājiem metabolizētājiem. *In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām uzrādīja, ka paliperidons būtiski neinhībē citohroma P450 izoenzīmu (ieskaitot CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 un CYP3A5) metabolizēto zāļu metabolismu.

*In vitro* pētījumi uzrādījuši, ka paliperidons ir P-gp substrāts un vājš P-gp inhibitors lielās koncentrācijās. Nekādu *in vivo* datu nav, un klīniskā nozīme nav zināma.

Ilgstošās darbības paliperidona palmitāta injekcija salīdzinājumā ar paliperidona ilgstošās darbības perorālo formu

Niapelf ir izstrādāts, lai vienu mēnesi nodrošinātu paliperidonu, savukārt paliperidona ilgstošās darbības perorālā forma tiek ievadīta katru dienu. Niapelf (150 mg/100 mg deltveida muskulī 1. dienā/8. dienā) sākšanas režīms tika izstrādāts, lai terapijas sākumā strauji sasniegtu paliperidona līdzsvara koncentrāciju, papildus neizmantojot paliperidona perorālo formu.

Kopumā terapijas sākumā paliperidona injekcijas līmenis plazmā atbilda paliperidona 6-12 mg ilgstošās darbības tablešu lietošanā konstatētajai iedarbībai. Paliperidona injekcijas izmantošana sākšanas režīmā ļauj pacientiem saglabāt šo 6-12 mg perorālā ilgstošās darbības paliperidona nodrošināto iedarbības logu arī dienās tieši pirms ievadīšanas (8. dienā un 36. dienā), kad zāļu koncentrācija serumā ir vismazākā. Tā kā šo zāļu farmakokinētiskā profila vidējie rādītāji atšķiras, to farmakokinētiskās īpašības jāsalīdzina piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Paliperidons netiek plaši metabolizēts aknās. Lai gan paliperidona iedarbība uz pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Pētījumā par paliperidona perorālās formas iedarbību uz pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) brīvā paliperidona koncentrācija plazmā bija līdzīga veselīgiem indivīdiem konstatētajai. Paliperidona iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.



## Nieru darbības traucējumi

Tas, kas notiek ar vienu perorāli ievadāmu 3 mg ilgstošas darbības tableti, tika pētīts, apsekojot indivīdus ar atšķirīgu nieru darbības intensitāti. Paliperidona eliminācija mazinājās, samazinoties aprēķinātajam kreatinīna klīrensam. Paliperidona kopējais klīrenss indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem samazinājās par vidēji 32% vieglu (CrCl = 50 līdz < 80 mL/min.), 64% vidēji smagu (CrCl = 30 līdz < 50 mL/min.) un 71% smagu (CrCl = 10 līdz < 30 mL/min.) nieru darbības traucējumu gadījumā, līdz ar to zāļu iedarbība (AUC<sub>inf</sub>) vidēji palielinājās attiecīgi 1,5; 2,6 un 4,8 reizes, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem.

Ņemot vērā ierobežotu novērojumu skaitu par Niapelf iedarbību uz indivīdiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kā arī farmakokinētiskās simulācijas, ieteicams izmantot samazinātu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti nesniedz pierādījumus tam, ka pastāv ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

## Ķermeņa masas indekss (KMI)/ķermeņa masa

Paliperidona palmitāta farmakokinētiskie pētījumi uzrādījuši, ka pacientiem ar lieko ķermeņa masu vai aptaukošanos paliperidona koncentrācija plazmā ir nedaudz zemāka (10-20%) nekā pacientiem ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Rase

Paliperidona perorālās formas pētījumu grupu farmakokinētikas analīze neuzrādīja faktus, kas liecinātu par no rases atkarīgām atšķirībām paliperidona farmakokinētikā pēc paliperidona injekcijas ievadīšanas.

## Dzimums

Klīniski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm netika konstatētas. Smēķēšanas ieradumi

Ņemot vērā *in vitro* pētījumus, kur tika izmantoti cilvēka aknu enzīmi, paliperidons nav CYP1A2 substrāts; tāpēc smēķēšanai nevajadzētu ietekmēt paliperidona farmakokinētiku. Smēķēšanas ietekme uz paliperidona farmakokinētiku, ja tiek lietotas paliperidona injekcijas, nav pētīta. Grupā farmakokinētikas pētījums, kur tika izmantoti dati par paliperidona perorālās formas ilgstošās darbības tabletēm, uzrādīja, ka paliperidona iedarbība uz smēķētājiem ir nedaudz vieglāka nekā uz nesmēķētājiem. Atšķirība, visticamāk, nav klīniski nozīmīga.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Intramuskulāri ievadīta paliperidona palmitāta (vienam mēnesim paredzētās zāļu formas) un perorāli ievadīta paliperidona atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām un suņiem uzrādīja galvenokārt farmakoloģiskas izpausmes, piemēram, nomierinošu efektu un prolaktīna mediētu iedarbību uz krūts dziedzeriem un dzimumorgāniem. Dzīvniekiem, kam tika ievadīts paliperidona palmitāts, intramuskulārās injekcijas vietā attīstījās iekaisuma reakcija. Dažos gadījumos dzīvniekiem veidojās abscesi.

Žurku reproduktivitātes pētījumos par risperidona perorālās formas iedarbību, kas žurku un cilvēku organismā tiek plaši metabolizēta par paliperidonu, tika konstatēta nevēlama iedarbība uz mazuļu masu dzimšanas brīdī un to dzīvildzi. Grūsnām žurkām, kam intramuskulāri tika ievadītas paliperidona palmitāta devas, ieskaitot lielāko devu (160 mg/kg/dienā), kas 4,1 reizi pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, embriotoksicitāte un malformācijas netika konstatētas. Citi dopamīna antagonisti, ja tika ievadīti grūsnēm dzīvniekiem, negatīvi ietekmēja mazuļu spēju mācīties, kā arī to motoro attīstību.

Paliperidona palmitāts un paliperidons nav genotoksiski. Risperidona perorālas kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm tika konstatēti hipofīzes adenomu (pelēm), aizkuņģa dziedzera endokrīno šūnu adenomu (žurkām) un krūts dziedzera adenomu (abām sugām) gadījumu skaita pieaugums. Intramuskulāri injicēta paliperidona palmitāta kancerogēnais potenciāls tika vērtēts žurkām. Žurku mātītēm, kas saņēma 10, 30 un 60 mg/kg/mēnesī, tika konstatēti statistiski būtiski krūts dziedzera adenokarcinomas gadījumu pieaugums. Žurku tēviņiem, kas saņēma 30 un 60 mg/kg/mēnesī, kas attiecīgi 1,2 un 2,2 reizes pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (150 mg) iedarbības līmeni, statistiski nozīmīgi pieauga krūts dziedzera adenomas un karcinomas gadījumu skaits.

Šie audzēji var būt saistīti ar ilgstošu dopamīna D2 antagonismu un hiperprolaktinēmiju. Šo ar audzējiem saistīto grauzējiem konstatēto problēmu nozīme, vērtējot risku cilvēkam, nav zināma.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 20

Makrogols

Citronskābes monohidrāts (E-330)

Dinātrija fosfāts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts/Nātrija hidroksīds (E-524) (pH koriģēšanai)

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Pilnšļircē (cikliskais olefīna kopolimērs) ar virzuļa tipa aizbāzni, atduri un smailesuzgali (brombutila gumija) ar 22G 1½ collu drošības adatu (0,72 mm x 38,1 mm) un 23G 1 collas drošības adatu (0,64 mm x 25,4 mm).

Iepakojumu izmēri:

iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 2 adatas.

Iepakojums ārstēšanas sākšanai

Katrā iepakojumā ir 1 Niapelf 150 mg iepakojums un 1 Niapelf 100 mg iepakojums.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/006

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS (-i), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-i), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Neuraxpharm  
Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barselona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barselona – Spānija

vai

Neuraxpharm Arzneimittel  
GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld – Vācija

Zāļu iespiestajā lietošanas pamācībā jānorāda attiecīgās sērijas izlaiduma atbildīgā ražotāja nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 25 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijāmpali peridonum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 25 mg paliperidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, makrogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

1 pilnšļirce  
2 adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PCSNNN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Niapelf 25 mg injekcijām

paliperidonum

i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,25 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 50 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
paliperidonum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšīrce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 50 mg paliperidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, makrogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

1 pilnšīrce  
2 adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PCSNNN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Niapelf 50 mg injekcijām

paliperidonum

i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,5 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 75 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
paliperidonum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 75 mg paliperidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, makrogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

1 pilnšļirce  
2 adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 75 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PCSNNN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠLIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Niapelf 75 mg injekcijām  
paliperidonum  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,75 ml

**6. CITA**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 100 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
paliperidonum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 100 mg paliperidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, makrogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

1 pilnšļirce  
2 adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PCSNNN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀIEPAKOJUMA  
PILNŠLIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Niapelf 100 mg injekcijām  
paliperidonum  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 150 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
paliperidonum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 150 mg paliperidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, makrogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

1 pilnšļirce  
2 adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barselona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barselona – Spānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PCSNNN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠLIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Niapelf 150 mg injekcijām  
paliperidonum  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1,5 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
IEPAKOJUMS TERAPIJAS SĀKŠANAI  
ĀRĒJĀ ETIĶETE (AR BLUE BOX)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 150 mg  
Niapelf 100 mg  
Ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
paliperidonum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Niapelf 150 mg: katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 150 mg paliperidona.  
Niapelf 100 mg: katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 100 mg paliperidona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, makrogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

Iepakojums terapijas sākšanai  
Katrā iepakojumā ir 2 pilnšļirces:  
1 pilnšļirce ar 150 mg paliperidona un 2 adatas  
1 pilnšļirce ar 100 mg paliperidona un 2 adatas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 150 mg

Niapelf 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PCSN

NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBIŅA (150 mg PILNŠĻIRCE, ĀRSTĒŠANAS IESĀKŠANAS IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA – BEZBLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 150 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
paliperidonum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 150 mg paliperidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, makrogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

1. diena
- 1 pilnšļirce
- 2 adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 150 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBIŅA (100 mg PILNŠĻIRCE, ĀRSTĒŠANAS IESĀKŠANAS IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA – BEZBLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Niapelf 100 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām  
paliperidonum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšļirce satur paliperidona palmitātu, kas atbilst 100 mg paliperidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: polisorbāts 20, markogols, citronskābes monohidrāts (E-330), dinātrijs fosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds (E-524), ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ilgstošās darbības suspensija injekcijām.

8. diena

1 pilnšļirce

2 adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulārai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1795/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Niapelf 100 mg

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**Niapelf 25 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām**  
**Niapelf 50 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām**  
**Niapelf 75 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām**  
**Niapelf 100 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām**  
**Niapelf 150 mg ilgstošās darbības suspensija injekcijām**

*paliperidonum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Niapelf un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Niapelf lietošanas
3. Kā lietot Niapelf
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Niapelf
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Niapelf un kādam nolūkam to lieto**

Niapelf satur aktīvo vielu paliperidonu, kas pieder pie antipsihotisko zāļu grupas, un to izmanto kā balstterapijas līdzekli šizofrēnijas simptomu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis ir stabilizēts ar paliperidonu vai risperidonu.

Ja Jums iepriekš bijusi atbildes reakcija pret paliperidonu vai risperidonu un Jums ir viegli līdz vidēji smagi simptomi, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar Niapelf, iepriekš neveicot stāvokļa stabilizāciju ar paliperidonu vai risperidonu.

Šizofrēnija ir slimība ar “pozitīvajiem” un “negatīvajiem” simptomiem. “Pozitīvi” simptomi nozīmē pārāk izteiktus simptomus, kas parasti nav raksturīgi. Piemēram, cilvēks ar šizofrēniju var dzirdēt balsis vai redzēt lietas, kādu nav (t.s. halucinācijas), ticēt lietām, kas ir nepatiesas (t.s. murgi), vai arī just neraksturīgas aizdomas pret citiem. “Negatīvi” simptomi nozīmē parasti raksturīgās uzvedības vai jūtu trūkumu. Piemēram, cilvēks ar šizofrēniju var radīt noslēgtu iespaidu un nereaģēt emocionāli, kā arī nespēt izteikties skaidri un loģiski. Cilvēki ar šo slimību var justies nomākti, nemierīgi, vainīgi vai saspringti.

Paliperidons var palīdzēt atvieglot Jūsu slimības simptomus un nepieļaut to atjaunošanos.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Niapelf lietošanas Nelietojiet Niapelf šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret paliperidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citām antipsihotiskām zālēm, tostarp pret tādu vielu kā risperidons.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Niapelf lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Šo zāļu iedarbība uz gados vecākiem demences pacientiem nav pēģināta. Tomēr gados vecākiem demences pacientiem, kas tiek ārstēti ar citām līdzīga tipa zālēm, var paaugstināties insulta vai nāves risks (skatīt 4. punktu, Iespējamās blakusparādības).

Visas zāles izraisa blakusparādības, un dažas no šo zāļu blakusparādībām var pastiprināt citu slimību simptomus. Tāpēc ir ļoti svarīgi ar ārstu apspriest jebkuru no turpmāk tekstā uzskaitītajiem stāvokļiem, kas var pasliktināties šo zāļu lietošanas laikā:

- ja Jums ir Parkinsona slimība;
- ja Jums kādreiz diagnosticēts stāvoklis, kura simptomi ir augsta temperatūra un muskuļuslābums (pazīstams arī kā ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms);
- ja Jums kādreiz bijušas mēles vai sejas patoloģiskas kustības (tardīvā diskinēzija);
- ja zināt, ka Jums agrāk ir bijis mazs leukocītu skaits asinīs (un to var būt izraisījušas citas zāles vai tas var būt radies citu iemeslu dēļ);
- ja Jums ir diabēts vai nosliece uz diabētu;
- ja Jums ir bijis krūts vēzis vai smadzeņu hipofīzes audzējs;
- ja Jums ir sirds slimība vai arī Jūsu sirds slimība tiek ārstēta ar līdzekļiem, kas veicina zemu asinsspiedienu;
- ja Jums ir pazemināts asinsspiediens, pēkšņi piecēloties vai apsēžoties;
- ja Jums ir epilepsija;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir ieilgusi un/vai sāpīga erekcija;
- ja Jūsu ķermenis nespēj kontrolēt iekšējo temperatūru vai arī nespēj novērst pārkaršanu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk augsts hormona prolaktīna līmenis vai arī Jums iespējams ir prolaktīnatarīgs audzējs;
- ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ir veidojušies asins recekļi, jo antipsihotisku līdzekļu iedarbība tiek saistīta ar asins recekļu veidošanos.

Ja Jums ir kāds no šiem stāvokļiem, lūdzu, pārrunājiet to ar ārstu, jo viņš/-a, iespējams, vēlēties koriģēt zāļu devu vai noteiktu laiku kontrolēt Jūsu stāvokli.

Tā kā ļoti retos gadījumos šo zāļu lietotājiem bijis bīstami mazs noteikta veida infekciju apkarozošu šūnu leukocītu skaits asinīs, ārsts var pārbaudīt leukocītu skaitu Jūsu asinīs.

Retos gadījumos alerģiskas reakcijas pēc paliperidona injekcijām var rasties pat tad, ja iepriekš esat panesis iekšķīga paliperidona vai risperidona lietošanu. Ja Jums rodas izsitumi, rīkles tūska, nieze vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, jo šīs parādības var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes.

Šīs zāles var izraisīt ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās var nevēlami ietekmēt Jūsu veselību. Ārstam ir regulāri jānosaka Jūsu ķermeņa masa.

Tā kā šo zāļu lietotājiem radies cukura diabēts vai paasinājies jau pirms terapijas esošs cukura diabēts, ārstam jāpārbauda paaugstināta cukura līmeņa pazīmes asinīs. Pacientiem, kuriem jau pirms šo zāļu lietošanas ir cukura diabēts, regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs.

Tā kā šīs zāles var pavājināt tieksmi vemt, iespējams, šis līdzeklis var maskēt ķermeņa normālo reakciju uz toksisku vielu uzņemšanu caur gremošanas traktu vai citus medicīniskus stāvokļus.

Lēcas apduļķošanās (kataraktas) dēļ veiktas acs operācijas laikā iespējama nepietiekama zīlītes (acs melnās apaļās centrālās daļas) paplašināšanās. Turklāt operācijas laikā varavīksnene (acs krāsainā daļa) var kļūt kustīga, kas var izraisīt acs bojājumu. Ja Jums ir plānota acs operācija, noteikti pastāstiet savam oftalmologam par to, ka lietojat šīs zāles.

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav paredzētas personām, kas jaunākas par 18 gadiem.

### **Citas zāles un Niapelf**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Lietojot šīs zāles kopā ar karbamazepīnu (pretepilepsijas zāles un garastāvokļa stabilizētājs), Jums var būt nepieciešams mainīt šo zāļu devu.

Tā kā šīs zāles pirmām kārtām iedarbojas uz smadzenēm, citas zāles, piemēram, psihiatriskie līdzekļi, opioīdi, antihistamīna līdzekļi un miega zāles, kas iedarbojas uz smadzenēm, var pastiprināt blakusparādības, piemēram, miegainību un citas izpausmes uz smadzenēm.

Tā kā šīs zāles var pazemināt asinsspiedienu, tad, lietojot šīs zāles kopā ar citām zālēm, kas pazemina asinsspiedienu, ir jāievēro piesardzība.

Šīs zāles var samazināt pret Parkinsona slimību un nemierīgo kāju sindromu lietoto zāļu (piemēram, levodopas) iedarbību.

Šīs zāles var izraisīt patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), kas liecina par to, ka elektriskajam impulsam nepieciešams daudz laika, lai šķērsotu noteiktu sirds daļu (t.s. "QT pagarināšanās"). Šādu efektu izraisa arī zāles sirds ritma koriģēšanai, zāles infekciju ārstēšanai un citi antipsihotiskie līdzekļi.

Ja Jums ir nosliece uz krampju lēkmēm, šīs zāles var palielināt šādu lēkmju iespējamību. Šādu efektu izraisa arī zāles depresijas ārstēšanai, zāles infekciju ārstēšanai un citi antipsihotiskie līdzekļi.

Niapelf ir jālieto piesardzīgi ar zālēm, kas palielina centrālās nervu sistēmas aktivitāti (psihostimulatori, piemēram, metilfenidāts).

### **Niapelf kopā ar alkoholu**

Jāizvairās no alkoholisko dzērienu lietošanas.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā, ja vien tas nav apspriests ar ārstu. Jaundzimušajiem, kuri dzimuši mātēm, kuras lietojušas paliperidonu pēdējā grūtniecības trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos), varētu būt šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, apgrūtināta elpošana, barības uzņemšanas grūtības. Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, iespējams, Jums nepieciešams sazināties ar Jūsu ārstu.

Šīs zāles var nonākt bērna organismā ar krūti pienu un var kaitēt bērnam. Tāpēc Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, ja lietojat šīs zāles.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu lietošanas laikā var parādīties reibonis, ārkārtējs nogurums un redzes problēmas (skatīt 4. punktu). Tas jāņem vērā situācijās, kad nepieciešama absolūta modrība, piemēram, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

### **Niapelf satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **3. Kā lietot Niapelf**

Šīs zāles ievada Jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Jūsu ārsts pateiks, kad Jums jāsaņem nākamā injekcija. Ir svarīgi neizlaist paredzēto devu. Ja plānotajā laikā nevarat ierasties pie ārsta, nekavējoties zvaniet un norunājiet citu vizītes laiku iespējami drīz.

Ar aptuveni vienas nedēļas starplaiku Jums augšdelmā tiks ievadīta pirmā (150 mg) un otrā (100 mg) šo zāļu injekcija. Turpmāk injekcija (no 25 mg līdz 150 mg) tiks veikta reizi mēnesī Jūsu augšdelmā vai sēžamvietā.



Ja ārsts Jūsu terapijā risperidona ilgstošās darbības injekciju aizstāj ar šīm zālēm, pirmā šo zāļu injekcija (devā no 25 mg līdz 150 mg) tiks veikta augšdelmā vai sēžamvietā dienā, kurā tika iepļānota nākamā injekcija. Turpmāk injekcija (no 25 mg līdz 150 mg) Jums tiks veikta reizi mēnesī augšdelmā vai sēžamvietā.

Atkarībā no Jūsu simptomiem nākamās iepļānotās ikmēneša injekcijas laikā ārsts var palielināt vai samazināt Jums ievadīto zāļu daudzumu par vienu devas līmeni vienā reizē.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ārsts, ņemot vērā Jūsu nieru darbību, var pielāgot šo zāļu devu. Ja Jums ir viegli nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var ievadīt Jums mazāku devu. Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, šīs zāles nedrīkst lietot.

#### Gados vecāki cilvēki

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var samazināt šo zāļu devu.

#### **Ja esat lietojis Niapelf vairāk, nekā noteikts**

Šīs zāles tiks ievadītas veselības aprūpes speciālistu kontrolē, tāpēc ir maz ticams, ka Jūs saņemsit pārāk lielu devu.

Pacientiem, kuri saņēmuši pārāk daudz paliperidona, var attīstīties šādi simptomi: miegainība vai apziņas nomākums, strauja sirdsdarbība, zems asinsspiediens, patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (sirdsdarbības elektriskajā pierakstā), kā arī lēnas vai patoloģiskas sejas, ķermeņa, roku vai kāju kustības.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Niapelf**

Ja pārtrauksiet saņemt injekcijas, šo zāļu iedarbība zudīs. Zāļu lietošanu drīkst pārtraukt tikai tad, ja to liek ārsts, jo pārtraukšanas gadījumā var atjaunoties slimības simptomi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja:**

- Jums ir asins recekļi vēnās, īpaši kāju vēnās (izpaužas ar kājas pietūkumu, sāpēm un apsārtumu), kas pa asinsvadiem var pārvietoties un nonākt plaušās, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu. Ja novērojat jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību;
- Jums ir demence, un Jums ir pēkšņas garīgā stāvokļa izmaiņas, pēkšņs sejas, roku vai kāju vājums vai nejutīgums (īpaši vienā ķermeņa pusē) vai neskaidra runa (pat īslaicīgi). Tās var būt insulta pazīmes;
- Jums ir drudzis, muskuļu stīvums, svīšana vai apziņas traucējumi (patoloģija, ko sauc par ļaundabīgo neuroleptisko sindromu). Var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība;
- esat vīrietis, un Jums ir ilgstoša vai sāpīga erekcija. To sauc par priapismu. Var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība;
- Jums ir gribai nepakļautas ritmiskas mēles, mutes un sejas kustības. Var būt jāpārtrauc paliperidona lietošana;
- Jums ir smaga alerģiska reakcija, kas izpaužas kā drudzis, pietūkusi mute, seja, lūpas un mēle, elpas trūkums, nieze, ādas izsitumi, dažreiz – strauja asinsspiediena pazemināšanās (kas ir “anafilaktiskas reakcijas” izpausmes). Pat ja agrāk esat panesis iekšķīgi lietotu risperidonu vai paliperidonu, retos gadījumos pēc paliperidona injekcijām rodas alerģiskas reakcijas;

- Jums tiek plānota acs operācija, noteikti pastāstiet savam acu ārstam par to, ka lietojat šīs zāles. Acs lēcas apduļķošanās (kataraktas) operācijas laikā var kustēties varavīksnene (acs krāsainā daļa), un šī parādība tiek saukta par kustīgās varavīksnenes sindromu, kas var izraisīt acs bojājumu;
- Jums ir zināms, ka Jums asinīs ir bīstami mazs noteikta veida cīņai pret infekcijām nepieciešamo balto asins šūnu skaits.

Var rasties šādas blakusparādības:

**Ļoti biežas blakusparādības: var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem:**

- grūtības iemigt vai turpināt gulēt.

**Biežas blakusparādības: var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem:**

- saaukstēšanās simptomi, urīnceļu infekcija, gripas sajūta;
- Paliperidons var paaugstināt hormona prolaktīna līmeni, ko iespējams noteikt asins analīzēs (un tas var izraisīt simptomus, taču var arī tos neizraisīt). Ja rodas ar paaugstinātu prolaktīna līmeni saistīti simptomi, tie var būt: (vīriešiem) krūts dziedzeru pietūkums, apgrūtināta erekcijas sasniegšana vai saglabāšana vai cita veida seksuāla disfunkcija; (sievietēm) diskomforta sajūta krūts dziedzeros, piena izdalīšanās no piena dziedzeriem, menstruāciju aizkavēšanās vai citi menstruālā cikla traucējumi;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba;
- aizkaitināmība, depresija, trauksme;
- parkinsonisms: šie traucējumi var ietvert lēnas kustības vai kustību traucējumus, muskuļu stīvuma vai sasprindzinājuma sajūtu (kuru dēļ kustības ir saraustītas) un dažkārt pat kustību "sastingšanas" un tad atjaunošanās sajūtu. Citas parkinsonisma pazīmes ir lēna šļūkājosa gaita, trīce miera stāvoklī, pastiprināta siekalu izdalīšanās un/vai siekalošanās, kā arī sastingusi sejas izteiksme;
- nemiers, miegainība un uzmanības samazināšanās;
- distonija: šie traucējumi izpaužas ar lēnām vai pastāvīgi patvaļīgām muskuļu kontrakcijām. Distonija var skart jebkuru ķermeņa daļu (un izraisīt patoloģisku pozu), taču bieži tā rodas sejas muskuļos un izpaužas ar patoloģiskām acu, mutes, mēles vai žokļu kustībām;
- reibonis;
- diskinēzija: tie ir traucējumi, kas saistīti ar patvaļīgām muskuļu kustībām, un var izpausties ar atkārtotām, spastiskām vai izlocītām kustībām vai raustīšanos;
- trīce;
- galvassāpes;
- paātrināta sirdsdarbība;
- paaugstināts asinsspiediens;
- klepus, aizlikts deguns;
- sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, caureja, gremošanas traucējumi, zobu sāpes;
- paaugstināts aknu transamināžu līmenis asinīs;
- kaulu vai muskuļu sāpes, muguras sāpes, locītavu sāpes;
- menstruāciju iztrūkums;
- drudzis, vājums, nespēks (nogurums);
- reakcija injekcijas vietā, tai skaitā nieze, sāpes un pietūkums.

**Retākas blakusparādības: var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem:**

- pneimoniya, krūšu infekcija (bronhīts), elpceļu infekcija, deguna blakusdobumu infekcija, urīnpūšļa infekcija, auss infekcija, nagu sēnīšu infekcija, tonsilīts, ādas infekcija;
- samazināts leukocītu skaits, samazināts to leukocītu skaits, kas nepieciešams aizsardzībai pret infekciju, anēmija;
- alerģiska reakcija;
- cukura diabēts vai cukura diabēta paasinājums, paaugstināts insulīna (cukura līmeni asinīs kontrolējoša hormona) līmenis asinīs;

- pastiprināta ēstgriba;
- ēstgribas zudums, kas izraisa nepietiekamu barojumu un mazu ķermeņa masu;
- augsts triglicerīdu (taukvielu) līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs;
- miega traucējumi, pacilāts garastāvoklis (mānija), samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, nakts murgi;
- tardīvā diskinēzija (saraustītas vai grūdienveida sejas, mēles vai citu ķermeņa daļu kustības, kuras nav iespējams kontrolēt). Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas patvaļīgas, ritmiskas mēles, mutes un sejas kustības. Var būt nepieciešama šo zāļu lietošanas pārtraukšana;
- ģībšana, nemierīga vēlme kustināt ķermeņa daļas, reibonis, pieceloties stāvus, uzmanības traucējumi, apgrūtināta runa, garšas sajūtas zudums vai patoloģiska garšas sajūta, samazināta ādas jutība pret sāpēm un pieskārienu, ādas tirpšana, durstīšana vai nejutība;
- redzes miglošanās, acs infekcija jeb "sarkana acs", sausa acs;
- griešanās sajūta (vertigo), dzinkstēšana ausīs, auss sāpes;
- sirds vadīšanas traucējumi starp sirds augšējo un apakšējo daļu, patoloģiska elektriskā signāla vadīšana sirdī, pagarināts QT intervāls sirds darbības pierakstā, paātrināta sirds darbība, pieceloties stāvus, lēna sirds darbība, patoloģisks sirds elektriskās darbības pieraksts (elektrokardiogramma jeb EKG), vibrējoša vai klauvēšanas sajūta krūškurvī (sirdsklauves);
- pazemināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens, pieceloties stāvus (tādēļ dažiem šo zāļu lietotājiem, pēkšņi pieceloties vai apsēžoties, var rasties ģībšanas sajūta, reibonis vai samaņas zudums);
- elpas trūkums, sāpīga rīkle, deguna asiņošana;
- diskomforta sajūta vēderā, kuņģa vai zarnu infekcija, apgrūtināta rīšana, sausa mute,
- pārmērīga gāzu uzkrāšanās jeb meteorisms;
- paaugstināts GGT (aknu enzīma, kuru sauc par gamma-glutamīltransferāzi) līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- nātrene, nieze, izsitumi, matu izkrišana, ekzēma, sausa āda, ādas apsārtums, pinnes, zemādas abscess;
- KFK (kreatīnifosfokināzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs. Šis enzīms dažkārt atbrīvojas muskuļu noārdīšanās gadījumā;
- muskuļu spazmas, locītavu stīvums, muskuļu vājums;
- urīna nesaturēšana (kontroles zudums), bieža urinēšana, sāpes urinēšanas laikā;
- erektilā disfunkcija, ejakulācijas traucējumi, menstruāciju aizkavēšanās vai citi menstruālā cikla traucējumi (sievietēm), krūts dziedzeru attīstība vīriešiem, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu dziedzeros, piena izdalīšanās no krūšu dziedzeriem;
- sejas, mutes, acu vai lūpu pietūkums, ķermeņa, roku vai kāju pietūkums;
- ķermeņa temperatūras paaugstināšanās;
- gaitas izmaiņas;
- sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, savārgums;
- ādas sacietēšana;
- krišana.

**Retas blakusparādības: var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 cilvēkiem:**

- acs infekcija;
- putekļu ērcīšu izraisīts ādas iekaisums, galvas matainās daļas vai ādas zvīņošanās un nieze;
- eozinofilo leikocītu (noteikta leikocītu forma) skaita palielināšanās asinīs;
- trombocītu (asins šūnas, kas palīdz apturēt asiņošanu) skaita samazināšanās;
- galvas trīce;
- neatbilstoša urīna tilpumu kontrolējoša hormona sekrēcija;
- cukurs urīnā;
- nekontrolēta cukura diabēta izraisītas dzīvībai bīstamas komplikācijas;
- pazemināts cukura līmenis asinīs;
- pārmērīga ūdens dzeršana;
- nekustēšanās un nereaģēšana nomoda stāvoklī (katatonija);
- apjukums;

- staigāšana miegā;
- emociju trūkums;
- nespēja sasniegt orgasmu;
- ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms (apjukums, apziņas samazināšanās vai samaņas zudums, stiprs drudzis un izteikts muskuļu stīvums), galvas smadzeņu asinsvadu patoloģijas, tai skaitā pēkšņs smadzeņu apasiņošanas zudums (insults vai "miniinsults"), reakcijas zudums pret kairinātājiem, samaņas zudums, zems apziņas līmenis, krampji (konvulsijas), līdzsvara traucējumi;
- patoloģiska koordinācija;
- glaukoma (palielināts spiediens acs ābolā);
- acs kustību traucējumi, acu grozīšanās, pārmērīga acu jutība pret gaismu, pastiprināta asarošana, acu apsārtums;
- priekškambaru mirdzēšana (patoloģisks sirds ritms), neregulāra sirdsdarbība;
- asins receklis plaušās, kas rada sāpes krūškurvī un apgrūtinātu elpošanu. Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;
- asins recekli vēnās, īpaši kāju vēnās (izpaužas ar kājas pietūkumu, sāpēm un apsārtumu). Ja novērojat jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību;
- pietvīkums;
- elpošanas traucējumi miega laikā (miega apnoja);
- sastrēgums plaušās, sastrēgums elpceļos;
- trokšņi plaušās, sēkšana;
- aizkuņģa dziedera iekaisums, pietūkusi mēle, fēču nesaturēšana, ļoti cietas fēces;
- zarnu nosprostojums;
- lūpu plaisāšana;
- ar zālēm saistīti izsitumi, ādas sabiezēšana, blaugznas;
- muskuļu šķiedru noārdīšanās un sāpes muskuļos (rabdomiolīze);
- locītavu pietūkums;
- nespēja urinēt;
- krūts dziedzeru diskomforts, palielināti krūts dziedzeri, krūšu palielināšanās;
- izdalījumi no maksts;
- priapisms (ilgstoša dzimumlocekļa erekcija, kuras dēļ var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās);
- ļoti zema ķermeņa temperatūra, drebuļi, slāpes;
- zāļu abstinences simptomi;
- strutu uzkrāšanās, jo ir infekcija injekcijas vietā, dziļa ādas infekcija, cista injekcijas vietā, asinsizplūdums injekcijas vietā.

#### **Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

- bīstami mazs noteikta veida cīņai pret infekcijām nepieciešamo balto asins šūnu skaits asinīs;
- smaga alerģiska reakcija, kurai raksturīgs drudzis, mutes, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, elpas trūkums, nieze, ādas izsitumi un dažkārt asinsspiediena pazemināšanās;
- bīstama pārāk liela šķidrums daudzuma uzņemšana;
- ar miegu saistīti ēšanas traucējumi;
- nekontrolēta cukura diabēta izraisīta koma;
- samazināts skābekļa daudzums atsevišķās ķermeņa daļās (vājākas apasiņošanas dēļ);
- ātra un sekla elpošana, ēdiena aspirācijas (ēdiena nokļūšana elpceļos) izraisīta pneimonija, balss pārmaiņas;
- zarnu peristaltikas pavājināšanās, kas izraisa aizsprostošanos;
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, kas var sākties mutē, degunā, acīs, dzimumorgānos vai minēto ķermeņa daļu tuvumā un izplatīties uz citām ķermeņa daļām (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);
- nopietna alerģiska reakcija ar tūsku, kas var skart rīkli un izraisīt elpošanas traucējumus;
- ādas krāsas pārmaiņas;

- patoloģiska poza;
- jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā ir lietojušas paliperidonu, var rasties zāļu izraisītas blakusparādības un/vai abstinences simptomi, piemēram, uzbudināmība, lēnas vai kavētas muskuļu kontrakcijas, trīce un miegainība, kā arī apgrūtināta elpošana vai zīšana;
- ķermeņa temperatūras pazemināšanās;
- atmirušas ādas šūnas un čūla injekcijas vietā.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par blakusparādībām, izmantojot V pielikumā aprakstīto ziņošanas sistēmu. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Niapelf**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Niapelf satur**

Aktīvā viela ir paliperidons.

Katra Niapelf 25 mg pilnšļirce satur 39 mg paliperidona palmitāta.

Katra Niapelf 50 mg pilnšļirce satur 78 mg paliperidona palmitāta.

Katra Niapelf 75 mg pilnšļirce satur 117 mg paliperidona palmitāta.

Katra Niapelf 100 mg pilnšļirce satur 156 mg paliperidona palmitāta.

Katra Niapelf 150 mg pilnšļirce satur 234 mg paliperidona palmitāta.

Citas sastāvdaļas:

Polisorbāts 20

Makrogols

Citronskābes monohidrāts (E330)

Dinātrijs fosfāts

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Nātrijs hidroksīds (E-524) (pH koriģēšanai)

Ūdens injekcijām

### **Niapelf ārējais izskats un iepakojums**

Niapelf ir balta līdz gandrīz balta ilgstošās darbības suspensija injekcijām pilnšļircē. Katrā iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 2 adatas.

Terapijas sākšanas iepakojums:

Katrā iepakojumā ir 1 Niapelf 150 mg un 1 Niapelf 100 mg iepakojums.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barselona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barselona – Spānija

**Ražotājs**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barselona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barselona – Spānija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel.:+43 2236 320038

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

**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

**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

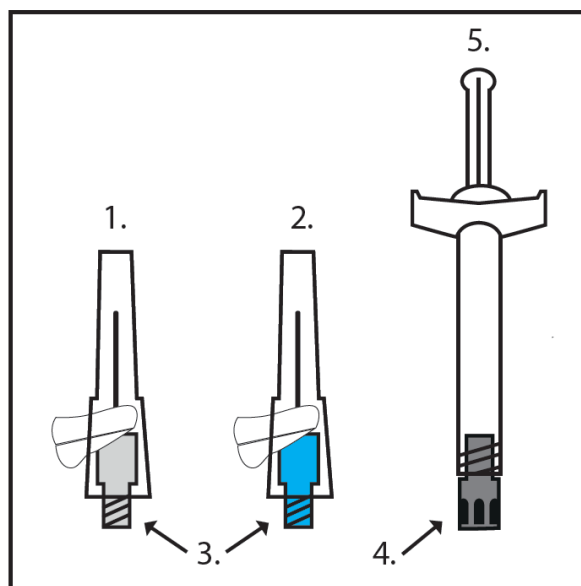
**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta mm/GGGG.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem un medicīnas vai veselības aprūpes speciālistam, tā jālasa kopā ar pilnu informāciju par zālēm (Zāļu aprakstu)**

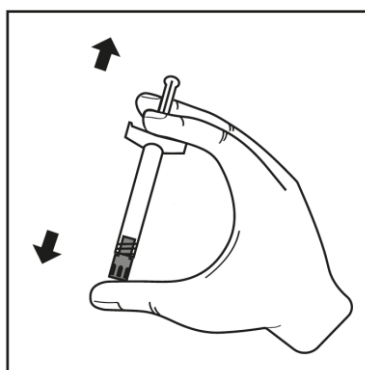
Suspensija injekcijām paredzēta lietošanai tikai vienu reizi. Pirms lietošanas suspensija ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tajā nav daļiņu piemaisījumu. Nelietojiet to, ja šīrcē ir redzami daļiņu piemaisījumi.

Iepakojumā ir viena pilnšīrce un 2 drošības adatas (viena 1½ collas 22. kalibra adata [38,1 mm x 0,72 mm] un viena 1 collas 23. kalibra adata [25,4 mm x 0,64 mm]) intramuskulārai injekcijai. Niapelf ir pieejams arī kā terapijas sākšanas iepakojums, kur ir divas pilnšīrces (150 mg + 100 mg) un vēl 2 drošības adatas.



1. 22G x 1<sup>1/2</sup>" (pelēka uzmava)
2. 23G x 1" (zila uzmava)
3. Pilnšīrce
4. Uzmava
5. Smailis uzgalis

1. Šīrci sparīgi kratiet vismaz 10 sekundes, lai iegūtu viendabīgu suspensiju.





2. Izvēlieties piemērotu adatu.

Niapelf pirmā sākumdeva (150 mg) 1. dienā jāievada DELTVEIDA muskulī, izmantojot adatu, kas paredzēta injekcijai DELTVEIDA muskulī. Niapelf otrā sākumdeva (100 mg) pēc vienas nedēļas (8. dienā) arī jāievada DELTVEIDA muskulī, izmantojot adatu, kas paredzēta injekcijai DELTVEIDA muskulī.

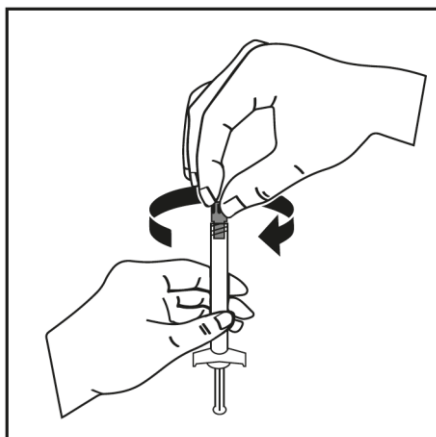
Ja pacientam terapija ar risperidona ilgstošas darbības injekcijām tiek aizstāta ar Niapelf, pirmo Niapelf injekciju (devā no 25 mg līdz 150 mg) nākamās ieplānotās injekcijas laikā var ievadīt vai nu DELTVEIDA, vai arī SĒŽAS muskulī, izmantojot injekcijas vietai atbilstošu adatu.

Turpmāk balstdevas injekciju reizi mēnesī var ievadīt DELTVEIDA vai SĒŽAS muskulī, izmantojot injekcijas vietai atbilstošu adatu.

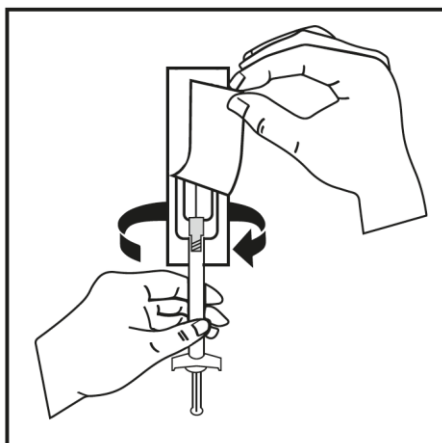
Injekcijai DELTVEIDA muskulī, ja pacienta ķermeņa masa ir < 90 kg, izmantojiet 1 collas **23.** kalibra adatu (25,4 mm x 0,64 mm) (adata ar **zilas** krāsas uznavu); ja pacienta ķermeņa masa ir ≥ 90 kg, izmantojiet 1½- collas **22.** kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm) (adata ar **pelēkas** krāsas uznavu).

Injekcijai SĒŽAS muskulī izmantojiet 1½- collas **22.** kalibra adatu (38,1 mm x 0,72 mm) (adata ar **pelēkas** krāsas uznavu).

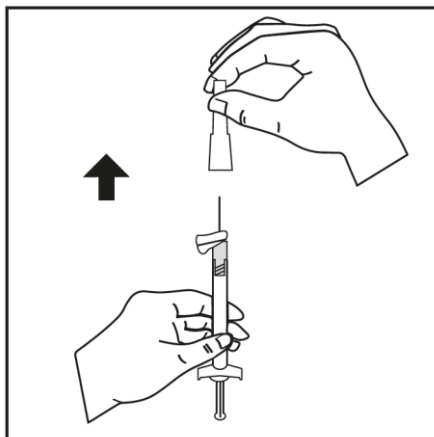
3. Turot šļirci ar adatas galu uz augšu, noņemiet smailes uzgali no gumijas, to saudzīgi pagriežot.



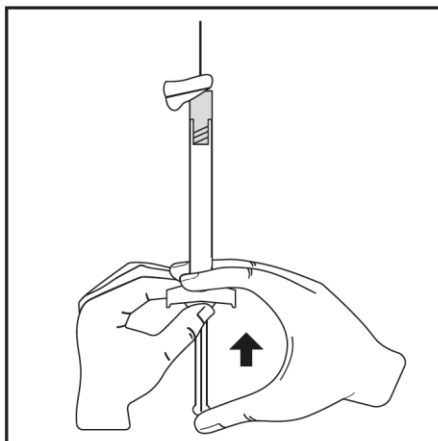
4. Līdz pusei atlobiet drošības adatas iepakojumu. Satveriet adatas apvalku, izmantojot atlobāmo materiāla iepakojumu. Pievienojiet drošības adatu šļirces Luēra savienojumam, viegli griežot pulksteņrādītāja kustības virzienā.



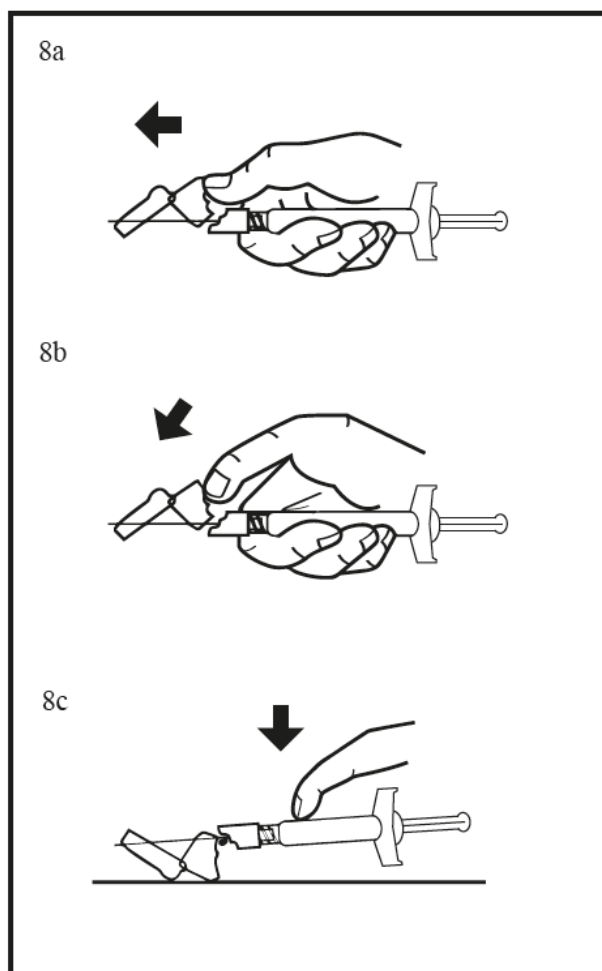
5. Velkot taisni, novelciet adatas apvalku. Nemēģiniet adatas apvalku virpināt, jo šādi adata var kļūt vaļīga.



6. Šļirci ar pievienoto adatu novietojiet stāvus, lai atbrīvotu no gaisa. Atbrīvojiet šļirci no gaisa, virzuļa stieni uzmanīgi pārvietojot uz priekšu.



7. Visu saturu intramuskulāri lēni injicējiet dziļi izvēlētajā pacienta deltveida vai sēžas muskulī. **Neievadīt intravaskulāri vai subkutāni.**
8. Kad injekcija pabeigta, izmantojiet vienas rokas īkšķi vai citu pirkstu (8a, 8b) vai arī līdzenu virsmu (8c), lai aktivizētu adatas aizsardzības sistēmu. Sistēma ir pilnībā aktivizēta pēc tam, kad atskanējis klikšķis. Šļirci ar adatu izmetiet tam paredzētā vietā.



Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.