

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Niapelf 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
Niapelf 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
Niapelf 75 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
Niapelf 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
Niapelf 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

### 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 25 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

### 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 50 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

### 75 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 75 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

### 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 100 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

### 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 150 mg-le paliperidoonile (*paliperidonum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.  
Suspensioon on valge või hallikasvalge. Suspensiooni pH on neutraalne (ligikaudu 7,0).

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Niapelf on näidustatud skisofreenia säilitusraviks paliperidooni või risperidooni abil stabiliseeritud täiskasvanud patsientidel.

Valitud täiskasvanud skisofreeniaga patsientidel ja patsientidel, kes on varem allunud ravile suukaudse paliperidooni või risperidooniga, võib Niapelfi kasutada eelneva stabiliseerimiseta suukaudse ravi abil, kui psühhootilised sümptomid on kerged kuni mõõdukad ning vajalik on pikaajaline süsteravi.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Ravi paliperidooniga soovitatakse alustada 150 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 100 mg annus nädal hiljem (8. päeval); mõlemad annused manustatakse deltalihasesse, et saavutada kiiresti raviks vajalik ravimi kontsentratsioon (vt lõik 5.2). Kolmas annus manustatakse üks kuu pärast teist algannust. Igakuine soovitatav säilitusannus on 75 mg; mõnele patsiendile on vaja manustada väiksemaid või suuremaid annuseid, mis jäävad soovitatavalt vahemikku 25 kuni 150 mg vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele. Ülekaalulised või rasvunud patsiendid võivad vajada vahemikku jäävate kõrgemate annuste manustamist (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuiseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse.

Säilitusannust võib igakuiselt kohandada. Annuse kohandamisel tuleb arvestada Niapelfi toimeainet prolongeeritud vabastava omadusega (vt lõik 5.2), kuna säilitusannuste täielik mõju ei pruugi avalduda mitu kuud.

### *Üleminek suukaudselt toimeainet prolongeeritult vabastavalt paliperidoonilt või suukaudselt risperidoonilt Niapelfile*

Niapelfiga ravi tuleb alustada ülaltoodud lõigu 4.2 alguses kirjeldatud viisil. Niapelfi igakuise säilitusraviga saab patsientidel, kes eelnevalt on stabiliseeritud paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide erinevate annustega, saavutada tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni. Niapelfi säilitusannused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase kontsentratsiooni saavutamiseks, on järgmised:

<b>Paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja Niapelfi annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks säilitusravi ajal</b>	
<b>Eelnev paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annus</b>	<b>Niapelfi süste</b>
3 mg ööpäevas	25...50 mg kuus
6 mg ööpäevas	75 mg kuus
9 mg ööpäevas	100 mg kuus
12 mg ööpäevas	150 mg kuus

Eelmise ravi suukaudse paliperidooni või suukaudse risperidooniga võib Niapelfiga ravi alustamisel katkestada. Mõnel patsiendil võib olla kasu annuse järk-järgulisest vähendamisest. Mõnel patsiendil, kes viiakse üle suurematelt paliperidooni suukaudsetelt annustelt (nt 9...12 mg ööpäevas) Niapelfi tuharalihasesse süstimisele, võib esimese 6 kuu jooksul pärast üleminekut olla ravimi kontsentratsioon plasmas väiksem. Seetõttu võib alternatiivse võimalusena kaaluda ravimi süstimist deltalihasesse esimese 6 kuu jooksul.

### *Üleminek risperidooni pikatoimeliselt süstelt Niapelfile*

Patsientide üleviimisel risperidooni pikatoimelistelt süstelt alustage järgmise plaanipärase süsti asemel Niapelfiga ravi. Niapelfi manustamist peaks seejärel jätkama ühekuuliste intervallidega. Ühenädalane ravi alustamise annustamisrežiim, sh intramuskulaarsed süsted (vastavalt 1. ja 8. päeval), mida kirjeldatakse ülaltoodud lõigus 4.2, ei ole nõutavad. Patsiendid, keda on varem stabiliseeritud risperidooni pikatoimeliste süstete erinevate annustega, võivad saavutada Niapelfi igakuiste annustega tehtava säilitusravi kestel sarnase paliperidooni toime, nagu näidatud järgnevalt.

<b>Risperidooni pikatoimelise süste ja Niapelfi annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks</b>	
<b>Eelmine risperidooni pikatoimelise süste annus</b>	<b>Niapelfi süste</b>
25 mg iga 2 nädala järel	50 mg kuus
37,5 mg iga 2 nädala järel	75 mg kuus
50 mg iga 2 nädala järel	100 mg kuus

Antipsühhootiliste ravimite manustamise lõpetamine peab toimuma vastavalt informatsioonile ravimi määramise kohta. Kui Niapelfi manustamine katkestatakse, tuleb arvestada selle toimeainet prolongeeritult vabastava omadusega. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata jätkuvate olemasolevate ekstrapüramidaalsete sümptomite (EPS) ravi vajadust.

### Vahelejäänud annused

#### *Annuste vahelejäämise vältimine*

Niapelfi ravi teine alustusannus tuleb soovitatavalt anda nädal pärast esimest annust. Annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsientidele teise annuse manustada 4 päeva enne või pärast ühenädalast (8. päeva) ajapunkti. Sellega sarnaselt soovitatakse kolmas ja alustusrežiimile järgnevad süsted teha iga kuu. Igakuise annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsiente süstida kuni 7 päeva enne või pärast igakuist ajapunkti.

Kui teise Niapelfi süste tegemise kuupäev (8. päev ± 4 päeva) jääb vahele, sõltub soovitatav taasalustamine patsiendi esimesest süstimisest möödunud aja pikkusest.

#### *Vahelejäänud teine alustusannus (vähem kui 4 nädalat esimesest süstest)*

Kui esimesest süstest on möödunud vähem kui 4 nädalat, tuleb patsiendile niipea kui võimalik manustada deltalihasesse teine, 100 mg süste. Kolmas, 75 mg Niapelfi süste tuleb kas delta- või tuharalihasesse manustada 5 nädalat pärast esimest süstet (hoolimata teise süste ajastusest). Pärast seda tuleb järgida normaalset igakuist süstimistsükli, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

#### *Vahelejäänud teine alustusannus (4...7 nädalat esimesest süstest)*

Kui esimesest Niapelfi süstest on möödunud 4 kuni 7 nädalat, jätkake annustamist kahe 100 mg süstega järgmisel viisil:

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik;
2. ühe nädala pärast teine süste deltalihasesse;
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

#### *Vahelejäänud teine alustusannus (rohkem kui 7 nädalat esimesest süstest)*

Kui esimesest Niapelfi süstest on möödunud rohkem kui 7 nädalat, alustage annustamist eespool Niapelfi ravi esialgse soovitatava alustamise puhul kirjeldatud viisil.

#### *Vahelejäänud igakuine säilitusannus (1 kuu kuni 6 nädalat)*

Pärast alustamist tuleb Niapelfi soovitatavalt süstida kord kuus. Kui viimasest süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, tuleb eelnevalt stabiliseeritud annus manustada niipea kui võimalik ja jätkata süstimist ühe kuu järel.

#### *Vahelejäänud igakuine säilitusannus (üle 6 nädala kuni 6 kuud)*

Kui viimasest Niapelfi süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, soovitatakse teha järgmist.

#### *25 kuni 100 mg annustega stabiliseeritud patsientide puhul*

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik sama annusega, millega patsienti varem stabiliseeriti;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine süste deltalihasesse (sama annus);
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

#### *150 mg annusega stabiliseeritud patsientide puhul*

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik 100 mg annusega;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine 100 mg annusega süste deltalihasesse;
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

*Vahelejäänud igakuine säilitusannus (rohkem kui 6 kuud)*

Kui viimasest Niapelfi süstest on möödunud rohkem kui 6 kuud, alustage annustamist eespool Niapelfiga ravi esialgse soovitusliku alustamise puhul kirjeldatud viisil.

### Eripopulatsioonid

#### *Eakad*

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 65-aastastel eakatel ei ole tõestatud.

Üldiselt kehtib normaalse neerufunktsiooniga eakatele patsientidele sama paliperidooni soovitatav annus, mis normaalse neerufunktsiooniga nooremaelastele täiskasvanud patsientidele. Sellegipoolest võib olla vaja annust kohandada, kuna eakate patsientide neerufunktsioon võib olla vähenenud (vt annustamissoovitusi neerukahjustusega patsientidele alltoodud lõigust Neerukahjustus).

#### *Neerukahjustus*

Paliperidooni ei ole neerukahjustusega patsientidel süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.2). Kerge neerukahjustusega patsientide puhul (kreatiniini kliirens  $\geq 50$  kuni  $< 80$  ml/min) soovatakse ravi paliperidooniga alustada 100 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 75 mg annus nädal hiljem; mõlemad annused manustatakse deltalihasesse. Soovituslik igakuine säilitusannus on 50 mg vahemikuga 25 kuni 100 mg vastavalt patsiendi taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Paliperidooni ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 50$  ml/min) (vt lõik 4.4).

#### *Maksakahjustus*

Vastavalt suukaudse paliperidooniga saadud kogemusele ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Kuna paliperidooni ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud, on soovitatav selliste patsientide puhul ettevaatlik olla (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Paliperidooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta pole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Niapelf on mõeldud ainult lihasesse manustamiseks. Seda ei tohi manustada ühegi teise manustamistee kaudu. Seda tuleb süstida aeglaselt sügavale delta- või tuharalihasesse. Iga süste peab manustama tervishoiutöötaja. Manustamine peab toimuma ühe süstega. Annust ei tohi jagada mitmeks süsteks.

Kõik 1. ja 8. päeva alustusannused tuleb ravikontsentratsioonide kiireks saavutamiseks deltalihasesse manustada (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuiseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse. Kui süstekoht on valulik ja tekitab talumatut ebamugavustunnet, tuleb kaaluda deltalihase asemel tuharalihasesse (ja vastupidi) süstimist (vt lõik 4.8). Samuti on soovitatav süstida vaheldumisi vasakule ja paremale poole (vt all).

Niapelfi kasutus- ja käsitlemisjuhendit vt pakendi infolehte (meditsiini- ja tervishoiutöötajatele mõeldud info).

#### *Manustamine deltalihasesse*

Soovitava nõela suuruse, mida paliperidooni esialgseks ja säilitavaks manustamiseks deltalihasesse kasutada, määrab patsiendi kaal. Patsientidel, kelle kaal on  $\geq 90$  kg, soovatakse kasutada 1½-tollist nõela suurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Patsientidel, kelle kaal on  $< 90$  kg, soovatakse kasutada 1-tollist nõela suurusega 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Deltalihase süstete puhul tuleb süstida vaheldumisi kahte deltalihasesse.

### *Manustamine tuharalihasesse*

Soovitava suurusega nõel Niapelfi säilitusannuse manustamiseks tuharalihasesse on 1½-tolline nõel suurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Ravimit tuleb manustada tuharalihase piirkonna ülemisse välimisse neljandikku. Tuharalihase süstide puhul tuleb süstida vaheldumisi kahte tuharalihasesse.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, risperidooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Kasutamine patsientidel, kes on tõsiselt erutatud või raskes psühhootilises seisundis

Paliperidooni ei tohi kasutada tõsise erutuse ega raske psühhootilise seisundi ohjeldamiseks, mille puhul on õigustatud kohene sümptomite kontroll.

#### QT-intervall

Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi põdevatele patsientidele või patsientidele, kelle perekonnas on esinenud QT piknemist, ning samuti koos teiste ravimpreparaatidega kasutamisel, mis pikendavad arvatavasti QT-intervalli.

#### Maliigne neuroleptiline sündroom

Paliperidooni kasutamisel on teatatud maliigse neuroleptilise sündroomi (NMS) esinemisest, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, vahelduv teadvus ja kõrged kreatiin-fosfokinaasi tasemed seerumis. Täiendavate kliiniliste tunnuste hulka võivad kuuluda müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja akuutne neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad NMS-ile viitavad tunnused või sümptomid, tuleb paliperidooni manustamine katkestada.

#### Tardiivne düskineesia/ekstrapüramidaalsümptomid

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimpreparaate on seostatud tardiivse düskineesia induktsiooniga, mida iseloomustab valdavalt keele ja/või näo rütmiline tahtmatu liikumine. Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sh paliperidooni manustamise katkestamist.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt nii psühhostimulante (nt metüülfenidaat) kui ka paliperidooni, sest ühe või mõlema ravimi annuste kohandamisel võivad tekkida ekstrapüramidaalsümptomid. Soovitav on järk-järgult lõpetada ravi stimulandiga (vt lõik 4.5).

#### Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Paliperidooni kasutamisel on teatatud leukopeeniast, neutropeeniast ja agranulotsütoosist. Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on agranulotsütoosist teatatud väga harva (< 1/10 000 patsiendist). Patsiente, kellel on anamneesis esinenud kliiniliselt olulist valgete vereliblede (WBC) vähesust või ravimite poolt põhjustatud leukopeeniat/neutropeeniat, tuleb mõne esimese ravikuu jooksul jälgida ning kaaluda paliperidooniga ravi lõpetamist, kui ilmnevad kliiniliselt olulise WBC languse esimesed nähud, millel puuduvad teised põhjuslikud tegurid. Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku ja teiste infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning selliste sümptomite ilmnemisel otsekohe ravida. Raskekujulise neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutne arv < 1 x 10<sup>9</sup>/l) patsientidel tuleb paliperidooniga ravi lõpetada ning nende WBC väärtusi tuleb kuni normaliseerumiseni jälgida.

## Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõigud 4.1 ja 4.8).

Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel lõpetada paliperidooni kasutamine; rakendada üldisi toetavaid meetmeid vastavalt kliinilisele vajadusele ja jälgida patsienti kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

## Hüperglükeemia ja suhkurtõbi

Paliperidooniga ravi ajal on teatatud hüperglükeemiast, suhkurtõve tekkest ja olemasoleva diabeedi ägenemisest, kaasa arvatud diabeetilisest koomast ja ketoatsidoosist. Soovitatav on sobiv kliiniline jälgimine vastavalt kehtivatele antipsühhootikumide kasutamise juhiste. Paliperidooniga ravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite suhtes (nt polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente tuleb regulaarselt kontrollida glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

## Kehakaalu suurenemine

Paliperidooni kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu suurenemisest. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida.

## Kasutamine prolaktiinsõltuvate kasvajatega patsientidel

Koekultuuri uuringute tulemused väidavad, et prolaktiin võib stimuleerida inimesel rinnakasvaja rakkude kasvu. Kuigi kliinilised ja epidemioloogilised uuringud ei ole hüperprolaktineemiat seni selgelt antipsühhootikumide manustamisega seostanud, on soovitatav asjakohase anamneesiga patsientide puhul ettevaatlik olla. Paliperidooni tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle olemasolev kasvaja võib olla prolaktiinsõltuv.

## Ortostaatiline hüpotensioon

Paliperidoon võib oma alfa-blokeeriva toime tõttu mõnel patsiendil ortostaatilist hüpotensiooni tekitada.

Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidoonitablettidega (3, 6, 9 ja 12 mg) tehtud platseebokontrolliga 6-nädalase fikseeritud annusega kolme uuringu ühendatud andmete alusel teatati 2,5%-l suukaudse paliperidooniga ravitud katsealustel esinenud ortostaatilisest hüpotensioonist 0,8% platseeboga ravitud katsealustega võrreldes. Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni kasutamisel patsientidel, kellel esineb teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi (nt südamepuudulikkus, müokardi infarkt või isheemia, südame juhtehäired), ajuveresoonkonna haigusi või seisundeid, mille tõttu on patsiendil kalduvus hüpotensiooni tekkeks (nt vedelikukaotus ja hüpovoleemia).

## Krambid

Paliperidooni tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on esinenud krampihooge või teisi seisundeid, mis võivad krambiläve madalamaks muuta.

## Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas suurenenud ja seega on soovitatav kerge neerukahjustusega patsientide annust kohandada. Paliperidooni ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

## Maksakahjustus

Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad (Childi-Pugh' klass C). Paliperidooni kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav ettevaatlik olla.

## Eakad dementsusega patsiendid

Paliperidooni ei ole uuritud eakatel dementsusega põdevatel patsientidel. Paliperidooni tuleb kasutada ettevaatusega dementsust põdevatel eakatel insuldi riskiteguritega patsientidel.

Allpool kirjeldatud kogemust risperidooniga peetakse kehtivaks ka paliperidooni puhul.

### *Üldine suremus*

17 kontrolliga kliinilise uuringu metaanalüüsis oli eakatel dementsusega patsientidel, keda raviti tesiste atüüpiliste antipsühhootikumidega, kaasa arvatud risperidoon, aripiprasool, olansapiin ja kvetiapiin, võrreldes platseebot kasutanutega suurenenud suremuse risk. Risperidooniga ravitute seas oli suremus 4% võrreldes 3,1%-ga platseebo puhul.

### *Ajuveresoonekonna kõrvaltoimed*

Platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilistes uuringutes dementsusega populatsioonil täheldati mõne atüüpilise antipsühhootikumi, sh risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel ligikaudu 3 korda suuremat ajuveresoonekonna kõrvaltoimete riski. Selle suurenenud riski mehhanism on teadmata.

## Parkinsoni tõbi ja Lewy kehakeste dementsus

Arstid peavad kaaluma Parkinsoni tõbe ja Lewy kehakeste dementsust (DLB) põdevatele patsientidele paliperidooni välja kirjutades nii riske kui ka kasu, kuna mõlemal rühmal võib olla suurenenud maliigse neuroleptilise sündroomi esinemise risk nagu ka suurenenud tundlikkus antipsühhootikumidele.

Suurenenud tundlikkus võib lisaks ekstrapüramidaalsetele sümptomitele avalduda segasuse, vaimse nüristumise, kehahoiaku ebastabiilsuse ja sagedaste kukkumiste näol.

## Priapism

Alfa-adrenergilise blokeeriva toimega antipsühhootikumid (sh risperidoon) võivad teadete kohaselt priapismi tekitada. Turuletulekujärgse järelevalve ajal on teatatud ka priapismi esinemisest suukaudse paliperidooni manustamisel, mis on risperidooni aktiivne metaboliit. Patsiente tuleb informeerida, et kui priapism 4 tunni jooksul ei kao, siis peavad nad kiiresti meditsiinilist abi otsima.

## Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootikumidel on omadus segada keha võimet kehasisest temperatuuri vähendada. Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel patsientidele, kes kogevad seisundeid, mis võivad kehasisese temperatuuri tõusule kaasa aidata, nt järjekindel treenimine, äärmiselt kuumas keskkonnas viibimine, samaaegne antikoliinergilise toimega ravimpreparaatide manustamine või vedelikukaotuse all kannatamine.

## Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) esinemise juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel kaasuvad sageli VTE omandatud riskitegurid, tuleb enne paliperidooniga ravi ja selle ajal kõik võimalikud VTE riskitegurid tuvastada ning ennetavad meetmed kasutusele võtta.



### Antiemeetiline efekt

Paliperidooniga tehtud prekliinilistes uuringutes täheldati antiemeetilist toimet. See toime võib inimestel esinedes varjata teatud ravimpreparaatide üleannustamist või selliste seisundite tunnuseid ja sümptomeid nagu soolesulgus, Reye sündroom ja ajukasvaja.

### Manustamine

Tuleb olla hoolikas, et vältida paliperidooni tahtmatut veresoonde süstimist.

### Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Patsientidel, kes saavad raviks alfa 1a-adrenergilise toime vastaseid ravimpreparaate, nt paliperidooni, on katarakti operatsiooni ajal täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (IFIS, *Intraoperative floppy iris syndrome*) (vt lõik 4.8).

IFIS võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast seda. Enne operatsiooni tuleb silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa 1a-adrenergilise toime vastaste ravimpreparaatide kasutamisest. Võimalikku kasu alfa 1-blokaatoriga ravi katkestamisest enne kataraktioperatsiooni ei ole uuritud ning seda tuleb kaaluda riskidega, mis tulenevad antipsühhootikumiga ravi katkestamisest.

### Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel koos ravimpreparaatidega, mis teatavasti pikendavad QT-intervalli, nt IA-klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariavastased ravimid (nt meflokviiin). Loend on mõeldud viitena ja ei ole põhjalik.

### Niapelfi võime teisi ravimeid mõjutada

Paliperidoon ei põhjusta arvatavasti kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimpreparaatidega, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P-450 isoensüümid.

Teades paliperidooni peamisi toimeid kesknärvisüsteemile (KNS) (vt lõik 4.8), tuleb paliperidooni kasutada ettevaatlikult teiste tsentraalse toimega ravimpreparaatidega, nagu anksiolüütikumid, enamik antipsühhootikume, hüpnootikumid, opiaadid jne või alkohol, kombineerida.

Paliperidoon võib levodopa ja teiste dopamiini agonistide mõju antagoniseerida. Kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, eriti Parkinsoni tõve lõppfaasis, tuleb välja kirjutada iga ravi puhul väikseim efektiivne annus.

Paliperidooni võime tõttu tekitada ortostaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4) võib selle manustamisel teiste sama võimega raviainete, nt teiste antipsühhootikumide, tritsükliliste antidepressantidega, täheldada lisamõju.

Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni kombineerimisel teiste ravimpreparaatidega, mis muudavad teadaolevalt krambiläve madalamaks (fenotiasiinid või butürofenoonid, tritsüklilised antidepressandid või SSRI-d, tramadool, meflokviiin jne).

Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidooni tablettide manustamine

tasakaaluseisundis (12 mg üks kord ööpäevas) koos toimeainet prolungeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettidega (500 mg kuni 2000 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud valproaadi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

Paliperidooni ja liitiumi koostoime uuringut ei ole tehtud, samas ei ole farmakokineetiline koostoime tõenäoline.

#### Teiste ravimite võime Niapelfi mõjutada

*In vitro* uuringud näitasid, et CYP2D6 ja CYP3A4 võivad olla paliperidooni ainevahetusega minimaalselt seotud, kuid puuduvad nii *in vitro* kui ka *in vivo* ilmingud, et need isoenüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Suukaudse paliperidooni manustamine paroksetiini, tugeva CYP2D6 inhibiitoriga samaaegselt ei näidanud paliperidooni farmakokineetika suhtes kliiniliselt olulist mõju.

Suukaudse toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidooni manustamine üks kord ööpäevas koos karbamasepiini 200 mg annusega kaks korda ööpäevas põhjustas keskmises tasakaalukontsentratsioonis paliperidooni väärtuste  $C_{max}$  ja AUC ligikaudu 37% vähenemise. Selle vähenemise põhjuseks on olulisel määral 35% paliperidooni neeru kliirensi suurenemine, mis on tõenäoliselt karbamasepiini tekitatud neerude P-gp induksiooni tagajärg. Muutumatu kujul uriini eritunud toimeaine hulga väike kahanemine viitab sellele, et karbamasepiini koosmanustamisel on CYP ainevahetusele ja paliperidooni biosaadavusele väike mõju. Suuremate karbamasepiini annuste korral võib tulla ette paliperidooni kontsentratsioonide suuremaid langusi vereplasmas. Karbamasepiiniga ravi alustamisel tuleb paliperidooni annust uuesti hinnata ja vajadusel suurendada. Vastupidi, karbamasepiiniga ravi katkestamisel tuleb paliperidooni annust uuesti hinnata ja vajadusel vähendada.

Suukaudse toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidooni tableti ühe annuse manustamine (12 mg) koos toimeainet prolungeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettidega (kaks 500 mg tabletti üks kord ööpäevas) põhjustas paliperidooni väärtuste  $C_{max}$  ja AUC ligikaudu 50% suurenemise, mis oli tõenäoliselt suurenenud suukaudse imendumise tagajärg. Kuna mõju süsteemsele kliirensile ei täheldatud, ei teki arvatavasti toimeainet prolungeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettide ja paliperidooni lihasesse manustatava süste kliiniliselt olulist koostoimet. Seda koostoimet ei ole paliperidooniga uuritud.

#### Niapelfi samaaegne kasutamine risperidooni või suukaudse paliperidooniga

Kuna paliperidoon on risperidooni peamine aktiivne metaboliit, tuleb paliperidooni pikemaajase manustamisel koos risperidooni või suukaudse paliperidooniga rakendada ettevaatust. Paliperidooni jateiste antipsühhootikumide samaaegse kasutamise kohta on vähe ohutusandmeid.

#### Niapelfi samaaegne kasutamine psühhostimulantidega

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) kasutamine kombinatsioonis paliperidooniga võib põhjustada ekstrapüramidaalsümptomite teket ühe või mõlema ravi muutmise ajal (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Paliperidooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavaid andmeid. Lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaat ja suukaudselt manustatud paliperidoon ei olnud loomkatsetes teratogeensed, kuid täheldati muud tüüpi kahjulikke toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse kolmandal trimestril paliperidooniga kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida. Paliperidooni ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole just selgelt

vajalik.

### Imetamine

Paliperidoon eritub rinnapiima sellises koguses, et kui imetavatele naistele manustatakse raviannuseid, mõjutab see tõenäoliselt rinnalast. Paliperidooni ei tohi imetamise ajal kasutada.

### Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole asjakohaseid mõjusid täheldatud.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paliperidoon mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna sellel on võimalikud mõjud närvisüsteemile ja nägemisele, nt sedatsioon, unisus, sünnikoop, ähmane nägemine (vt lõik 4.8). Seega ei ole patsientidel soovitatav autot juhtida ega masinatega töötada, kuni nende individuaalne tundlikkus paliperidooni suhtes ei ole teada.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes teatati kõige sagedamini järgmistest kõrvaltoimetest: unetus, peavalu, ärevus, ülemiste hingamisteede infektsioon, süstekoha reaktsioon, parkinsonism, kehakaalu suurenemine, akatiisia, agiteeritus, sedatsioon/somnolentsus, iiveldus, kõhukinnisus, peeringlus, lihaste ja luustiku valu, tahhükardia, treemor, kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, kurnatus ja düstoonia. Nendest kõrvaltoimetest paistsid akatiisia ja sedatsioon/somnolentsus olevat seotud ravimi annusega.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on toodud kõik ravimi kõrvaltoimed (ADR), mille esinemisest on teatatud paliperidooni kasutamisel vastavalt paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes kasutatud esinemissageduste kategooriatele. Kasutati järgmisi termineid ja esinemissagedusi: *väga sage* ( $\geq 1/10$ ); *sage* ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); *aeg-ajalt* ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); *harv* ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); *väga harv* ( $< 1/10\ 000$ ) ja *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoimed				
	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata <sup>a</sup>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, gripp	Pneumoonia, bronhiit, hingamisteede infektsioon, sinusiit, tsüstiit, kõrvainfektsioon, tonsilliit, onühhomükoos, tselluliit, subkutaanne abstsess	Silma infektsioon, akarodermatiit	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			Vere valgeliblede arvu vähenemine, aneemia	Neutropeenia, trombotsütopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine	Agranulotsütoos
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>		Hüperprolaktineemia <sup>b</sup>		Antidiureetilise hormooni liignõristus, glükoos uriinis	
<b>Ainevahetus- ja</b>		Hüperglükeemia,	Melliitidiabeet <sup>d</sup> ,	Diabeetiline	Vee intoksi-

<b>toitumishäired</b>		kaalutõus, kehakaalu vähenemine, vähenenud isu	hüperinsulineemia, suurenenud isu, anoreksia, triglütseriidide suurenenud sisaldus veres, suurenenud kolesteroolisisaldus veres	ketoatsidoos, hüpooglükeemia, polüdüpsia	katsioon
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Unetus <sup>e</sup>	Erutus, masendus, ärevus	Unehäired, mania, libiido vähenemine, närvilisus, luupainajad	Katatoonia, segasusseisund, somnambuulia, emotsionaalne tuimus, anorgasmia	Unega seotud söömishäire
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Parkinsonism <sup>c</sup> , akatiisia <sup>c</sup> , sedatsioon/unisus, düstoonia <sup>c</sup> , peeringlus, düskineesia <sup>c</sup> , treemor, peavalu	Tardiivne düskineesia, süntkoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, asendist tulenev peeringlus, tähelepanu häire, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia	Maliigne neuroleptiline sündroom, tserebraalne isheemia, vastuse puudumine ärritajate suhtes, teadvusekaotus, teadvusetaseme langus, krampid <sup>e</sup> , tasakaaluhäire, koordinatsioonihäire, pea kõigutamine	Diabeetiline kooma
<b>Silma kahjustused</b>			Ähmane nägemine, konjunktiviit, kuivsilmsus	Glaukoom, silma liikumishäire, silmade pööritamine, fotofobia, suurenenud pisaravool, silma hüperemia	Lõdva iirise sündroom (operatsioonieagne)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Vertiigo, tinnitus, kõrvavalu		
<b>Südame häired</b>		Tahhükardia	Atrioventrikulaarne blokaad, südame juhtehäire, QT-intervalli pikenemine EKG-l, asendist tulenev ortostaatilise tahhükardia sündroom, bradükardia, kõrvalekalded elektrokardiogrammil, palpitatsioonid	Kodade virvendus, siinusarütmia	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Hüpertensioon	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon	Kopsuemboolia, venoosne tromboos, õhetus	Isheemia
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired</b>		Kõha, nina kongestioon	Düspnoe, farüngo-larüingeaalne valu, ninaverejooks	Uneapnoe sündroom, kopsu kongestioon, hingamisteede kongestioon, räginad, vilisev hingamine	Hüperventilatsioon, aspiratsioonipneumoonia, düsfoonia
<b>Seedetrakti häired</b>		Kõhuvalu, oksendamise, iiveldus,	Ebamugavustunne kõhus, gastroenteriit,	Pankreatiit, soolte obstruktsioon, keele paistetis,	Iileus

		kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia, hambavalu	düsfaagia, suukuivus, meteorism	roojapidamatus, fekaloom, heiliit	
<b>Maksa ja sapiteede kahjustused</b>		Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine		Ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Urtikaaria, pruuritus, lööve, alopeetsia, ekseem, kuiv nahk, erüteem, akne	Ravimilööve, hüperkeratoos, seborroiline dermatiit, kõõm	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, naha värvuse muutus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Lihaste ja luustiku valu, seljavalu, artralgia	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, lihasspasmid, liigete jäikus, lihasnõrkus	Rabdomüolüüs, liigeseturse	Ebanormaalne kehahoiak
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Uriinipidamatus, pollakisuuria, düsuuria	Uriinipeetus	
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>					Ravimi ärajätusündroom vastündinutel (vt lõik 4.6)
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>		Amenorröa	Ereksioonihäire, ejakulatsioonihäire, menstruaatsiooni-häire <sup>e</sup> , günekomastia, galaktorröa, seksuaalfunktsiooni häire, valu rinnanäärmes	Priapism, ebamugavustunne rinnanäärmes, rindade turse, rindade suurenemine, eritis tupest	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Pürektsia, astenia, kurnatus, süstekoha reaktsioon	Näo turse, ödeem <sup>e</sup> , kehatemperatuuri tõus, ebanormaalne kõnnak, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne, induratsioon	Hüpotermia, külmavärinad, janu, ravimi ärajätusündroom, abstsess süstekohal, tselluliit süstekohal, tsüst süstekohal, hematoom süstekohal	Kehatemperatuuri langus, nekroos süstekohal, haavand süstekohal
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>			Kukkumine		

<sup>a</sup> Kõrvaltoimete esinemissageduseks on „teadmata“, sest paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes neid ei täheldatud. Andmed nende kõrvaltoimete kohta on saadud kas spontaansetest turuletulekujärgsetest teadetest, mille esinemissagedust ei saa hinnata, või on tuletatud risperidooni (mistahes ravimvorm) või suukaudse paliperidooni kliiniliste uuringute andmetest ja/või turuletulekujärgsetest teadetest.

<sup>b</sup> Vt allpool lõik „Hüperprolaktineemia“.

<sup>c</sup> Vt allpool lõik „Ekstrapüramidaalsed sümptomid“.

- <sup>d</sup> Platseebokrolliga uuringus teatati suhkurtõvest 0,32%-l paliperidooniga ravi saanud uuritavatest võrreldes vastava amääruga 0,39% platseeborühmas. Üldine esinemissagedus kõigis kliinilistes uuringutes paliperidoonpalmitaadiga ravi saanud uuritavatel oli 0,65%.
- <sup>e</sup> **Unetuse mõiste alla kuuluvad:** algne unetus, keskperioodi unetus. **Krampide mõiste alla kuuluvad:** *grand mal*

krambid; **turse mõiste alla kuuluvad:** generaliseerunud turse, perifeerne turse, vedelikupeetus. **Menstruatsioonihäire mõiste alla kuuluvad:** hilinenud menstruatsioon, ebaregulaarne menstruatsioon, oligomenorröa.

### Risperidooni ravimvormidega täheldatud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit, mistõttu nende koostisainete (sh nii suukaudsed kui süsteravimvormid) kõrvaltoimed on asjakohased mõlema puhul.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Anafülaktiline reaktsioon*

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilisest reaktsioonist pärast paliperidooni süstet patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõik 4.4).

#### *Süstekoha reaktsioonid*

Kõige sagedasem süstekohaga seotud kõrvaltoime on valu. Enamik teatatud reaktsioonidest on kerge või mõõduka tõsidusega. Katsealuste hinnangud süstekoha valulikkuse kohta visuaalse analoogi skaalal vähenesid üldiselt aja jooksul sageduse ja intensiivsuse poolest kõikides 2. ja 3. etapi paliperidooni uuringutes. Deltalihasesse tehtud süsteid tajuti veidi valusamana kui vastavaid tuharalihase süsteid.

Teised süstekoha reaktsioonid olid peamiselt kerge intensiivsusega ning hõlmasid süstekoha kõvastumist (sage), pruuritust (aeg-ajalt) ja mügaraid (harv).

#### *Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS)*

EPS hõlmas kõiki järgnevaid termineid: parkinsonism (siia kuuluvad liigne süljeeritus, lihaste ja luustiku jäikus, parkinsonism, süljevool, hammasratta tüüpi jäikus, bradükineesia, hüpokineesia, maskitaoline nägu, lihaspinge, akineesia, kuklakangestus, lihasjäikus, parkinsoni kõnnak, glabellaarreflexi häire, parkinsonismi rahuoleku treemor), akatiisia (siia kuuluvad akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), düskineesia (düskineesia, lihasetõmbused, koreatetoos, atetoos ja müokloonus), düstoonia (siia kuuluvad düstoonia, hüpertonid, kõõrkael, tahtmatud lihaskokkutõmbed, lihaskontraktuurid, blefarospasm, okulogüratsioon, keele paralüüs, näo spasm, larüngospasm, müotoonia, opistotoonus, orofarüingealne spasm, pleurototoonus, keelespasm ja trism) ja treemor.

Peab märkima, et haaratud on laiem sümptomite spekter, mis ei pruugi olla tingimata ekstrapüramidaalset päritolu.

#### *Kaalutõus*

13-nädalases uuringus, milles kasutati 150 mg alustusannust, näitas ebatavalise kaalutõusu ( $\geq 7\%$ ) läbi teinud katsealuste osakaal annusega seotuse trendi; platseeborühmas oli kaalutõusu määr 5% võrreldes 6%, 8% ja 13% määraga vastavalt paliperidooni 25 mg, 100 mg ja 150 mg annustega rühmades.

Pikaajalise korduvuse ennetamise uuringu 33-nädalase avatud ülemineku/säilitusperioodi jooksul vastas 12% paliperidooniga ravitud katsealustest sellele kriteeriumile ( $\geq 7\%$  kaalutõus kahekordse pimekatse etapist lõpp-punktini); keskmine (SD) kaalumuutus võrreldes avatud uuringu lähteväärtusega oli +0,7 (4,79) kg.

#### *Hüperprolaktineemia*

Kliinilistes uuringutes jälgiti paliperidooni saavate mõlemast soost katsealuste mediaanset prolaktiinisalduse suurenemist seerumis. Prolaktiinisalduse suurenemist puudutavate kõrvaltoimete esinemisest (nt amenorröa, galaktorröa, menstruatsioonitsükli häired, günekomastia) teatati kokku  $< 1\%$  katsealustel.

### Klassi mõjud

Antipsühhootikumide kasutamisel võib esineda QT pikenedamist, ventrikulaarseid arütmiaid (ventrikulaarset fibrillatsiooni, ventrikulaarset tahhükardiat), seletamatut äkksurma, südame seiskumist ja *torsade de pointes*'i.

Antipsühhootikumide manustamisel on teatatud venoosse trombemboolia, sh kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi esinemise juhtudest (sagedus teadmata).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Üldiselt on arvatavateks tunnusteks ja sümptomiteks paliperidooni tuntud farmakoloogiliste mõjude liialdatud tagajärjed, st uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon, QT pikenemine ja ekstrapüramidaalsed sümptomid. Suukaudse paliperidooni üleannustamisel on teatatud *torsade de pointes*'i ja ventrikulaarse fibrillatsiooni esinemisest patsiendil. Akuutse üleannustamise korral tuleb kaaluda võimalust, et kasutatud on mitmeid ravimeid.

#### Ravi

Ravivajaduste ja taastumise hindamisel tuleb arvesse võtta ravimi omadust vabastada toimeainet prolungeeritult ja paliperidooni pikka eliminatsiooni poolväärtusaega. Paliperidoonil ei ole kindlat antidooti. Rakendada tuleks üldiseid toetavaid ravivõtteid. Vabastage hingamisteed ja säilitage nende avatus ning tagage piisav hapnikuvarustus ja ventilatsioon.

Kohe tuleb alustada südame-veresoonkonna funktsiooni jälgimist ja see peab hõlmama pidevat elektrokardiograafilist jälgimist võimalike arütmiate tuvastamiseks. Hüpotensiooni ja vereringe seiskumise ravimiseks tuleb rakendada vastavaid meetmeid, nagu intravenoosne vedeliku ja/või sümpatomimeetiliste ainete manustamine. Tõsiste ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleb manustada antikoliinergilisi aineid. Patsienti tuleb taastumiseni hoolikalt valvata ja jälgida.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX13

Paliperidoon sisaldab (+)- ja (-)-paliperidooni ratseemilist segu.

#### Toimemehhanism

Paliperidoon on monoamiini mõjudega selektiivne blokaator, mille farmakoloogilised omadused erinevad traditsiooniliste neuroleptikumide farmakoloogilistest omadustest. Paliperidoon on tugevalt seotud serotonergiliste 5-HT<sub>2</sub>- ja dopaminergiliste D<sub>2</sub>-retseptoritega. Paliperidoon blokeerib ka alfa 1-adrenergilisi retseptoreid ja veidi vähem H<sub>1</sub>-histaminergilisi ja alfa 2-adrenergilisi retseptoreid. (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeeride farmakoloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane.

Paliperidoon ei ole seotud koliinergiliste retseptoritega. Kuigi paliperidoon on tugev D<sub>2</sub>-antagonist, mis usutavasti leevendab skisofreenia positiivseid sümptomeid, põhjustab see vähem katelepsiast ja vähendab motoorseid funktsioone vähem kui traditsioonilised neuroleptikumid. Domineeriv tsentraalse serotoniini antagonism võib vähendada paliperidooni ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete põhjustamise tendentsi.



## Kliiniline efektiivsus

### *Skisofreenia akuutne ravi*

Paliperidooni efektiivsus skisofreenia akuutses ravis tõestati neljas lühiajalises (üks 9-nädalane ja kolm 13-nädalast), randomiseeritud, platseebokontrolliga, fikseeritud annusega topeltpimedas uuringus, milles uuriti akuutselt taasilmnevate sümptomitega täiskasvanud haiglapatsiente, kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Paliperidooni fikseeritud annuseid manustati 9-nädalases uuringus 1., 8. ja 36. päeval ning 13-nädalastes uuringutes lisaks 64. päeval. Täiendavaid suukaudseid antipsühhootilisi aineid skisofreenia akuutse ravi ajal paliperidooniga vaja ei olnud. Esmaseks tulemusnäitajaks määrati positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) üldskoori vähenemine; tulemused on näha alltoodud tabelis. PANSS on kinnitatud mitmeüksuselise nimekirja, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, korratute mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks. Funktsioneerimise hindamiseks kasutati isikliku ja sotsiaalse toimetuleku (PSP) skaalat. PSP on kinnitatud arsti hinnanguskaala, mis mõõdab isiklikku ja sotsiaalset funktsioneerimist neljas valdkonnas: sotsiaalselt kasulikud tegevused (töö ja õpingud), isiklikud ja sotsiaalsed suhted, enese eest hoolitsemine ning häirivad ja agressiivsed käitumised.

13-nädalases uuringus (n = 636), milles võrreldi kolme fikseeritud paliperidooni annust (esimene 150 mg süste deltalihasesse, millele järgnes kolm tuharalihasesse või deltalihasesse süstitud annust: kas 25 mg 4 nädala kohta, 100 mg 4 nädala kohta või 150 mg 4 nädala kohta) platseeboga, olid kõik kolm paliperidooni annust PANSS-i kogutulemuse paranemises platseebost üle. Selles uuringus näitasid ravirühmad, kelle annuseks oli 100 mg 4 nädala kohta ja 150 mg 4 nädala kohta, kuid mitte 25 mg 4 nädala kohta, PSP tulemustes platseebo suhtes statistilist üleolekut. Need tulemused toetavad efektiivsust kogu ravi jooksul ja PANSS-i tulemuste paranemist; efektiivsust märgati juba 4. päeval ja 8. päevaks võis täheldada 25 mg ja 150 mg paliperidooni annuseid saanud rühmade olulist eraldumist platseebot manustanud rühmadest.

Teiste uuringute tulemused kasvatasid statistiliselt olulisi tulemusi paliperidooni kasuks, välja arvatud 50 mg annuse puhul ühes uuringus (vt alltoodud tabel).

Skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) kogutulemus – muutused lähteväärtusest lõpp-punktini – LOCF uuringute R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007 jaoks: esmase efektiivsuse analüüsikomplekt					
	Platseebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>		n = 155		n = 161	n = 160
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Keskmine muutus (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>			n = 93	n = 94	n = 30
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 132 92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Keskmine muutus (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--	--	0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>		n = 129	n = 128	n = 131	
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 125 90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Keskmine muutus (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--	0,015	0,017	< 0,001	

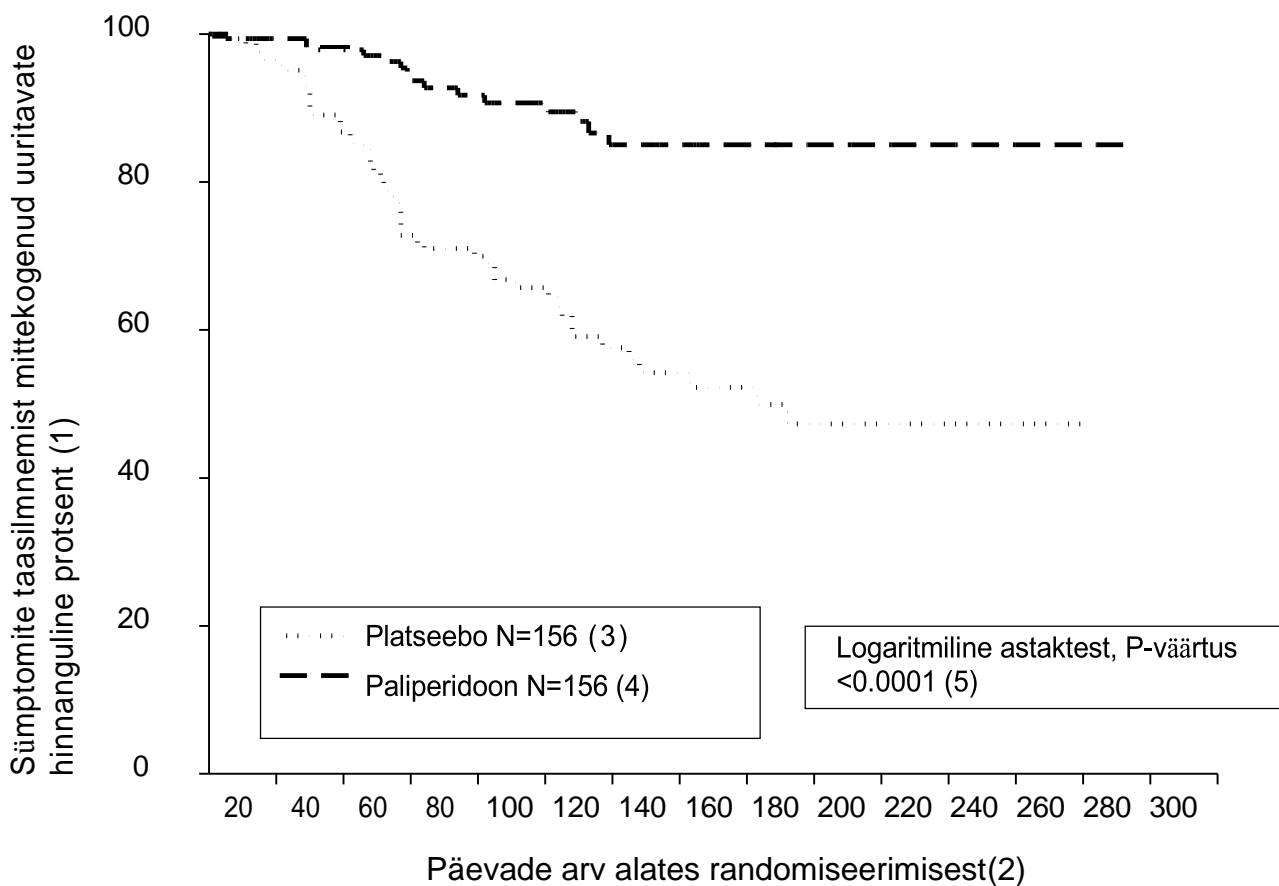
<b>R092670-SCH-201</b>					
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 66 87,8 (13,90)		n = 63 88,0 (12,39)	n = 68 85,2 (11,09)	
Keskmine muutus (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--		0,001	< 0,0001	

\* Uuringu R092670-PSY-3007 puhul manustati kõikide paliperidooni ravirühmade katsealustele 1. päeval 150 mg ravialustusannus, millele järgnes edaspidi määratud annus.

Märkus: tulemuse negatiivne muutus tähistab selle paranemist.

### *Sümptomite üle kontrolli säilitamine ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamine*

Paliperidooni efektiivsus sümptomite kontrollimisel ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamisel tõestati pikemaajalise, platseebokontrolliga, paindlike annustega topeltpimedas uuringuga, mis hõlmas 849 täiskasvanud katsealust, kelle hulgas ei olnud eakaid ja kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Uuring sisaldas 33-nädalast avatud akuutset ravi ja stabiliseerimisetappi, randomiseeritud, platseebokontrolliga topeltpimedas uuringu etappi sümptomite taasilmnemise jälgimiseks ja 52-nädalast avatud pikendusperioodi. Uuringus manustati igakuiselt paliperidooni 25, 50, 75 ja 100 mg annuseid; 75 mg annus oli lubatud vaid 52-nädalasel avatud pikendusperioodil. Katsealused said esialgu 9-nädalase üleminekuaja kestel paliperidooni paindlikke annuseid (25...100 mg), millele järgnes 24-nädalane säilitusperiood, kus katsealuste PANSS-i tulemus pidi olema  $\leq 75$ . Annuste kohandamine oli lubatud ainult säilitusperioodi esimesel 12 nädalal. Kokku 410 stabiliseeritud patsienti jaotati juhuslikult paliperidooni (mediaanne kestus 171 päeva [vahemik 1 päevast kuni 407 päevani]) või platseebo (mediaanne kestus 105 päeva [vahemik 8 päevast kuni 441 päevani]) manustajateks, kuni nad kogesid varieeruva pikkusega topeltpimedas uuringu etapis skisofreenia sümptomite taasilmnemist. Katse peatati varakult efektiivsuse huvides, kuna paliperidooniga ravitud patsientide puhul täheldati, et sümptomite taasilmnemise aeg on võrreldes platseebot manustanud patsientidega (riskitegur = 4,32; 95% CI: 2,4...7,7) oluliselt pikem ( $p < 0,0001$ , joonis 1).



**Joonis 1.** Kaplan-Meieri sümptomite taasilmnemisaja diagramm – vaheanalüüs (ravikavatsusliku vaheanalüüsi komplekt)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama paliperidooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta skisofreenia puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine ja jaotumine

Paliperidoonpalmitaat on paliperidooni palmitaatestrist eelravim. Paliperidoonpalmitaadi äärmiselt madala vees lahustuvuse tõttu lahustub see lihasesse süstimise järel aeglaselt, enne kui see paliperidooniks hüdrolyüsitakse ja suurde vereringesse imendub. Ühe lihasesse süstitud annuse järel tõusevad paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas järk-järgult, saavutades maksimaalsed vereplasma kontsentratsioonid mediaanselt 13 päevaga ( $T_{max}$ ). Toimeaine vabanemine algab juba 1. päeval ja kestab vähemalt 4 kuud.

Pärast ühekordsete annuste deltalihasesse süstimist (25...150 mg) täheldati keskmiselt 28% kõrgemat väärtust  $C_{max}$  kui tuharalihasesse süstimisel. Kaks esialgset deltalihasesse süstitavat annust (150 mg 1. päeval ja 100 mg 8. päeval) aitavad kiiresti ravikontsentratsioone saavutada. Paliperidooni vabanemise profiili ja annustamisrežiimi tulemuseks on stabiilsed ravikontsentratsioonid. Paliperidooni täielik toime pärast paliperidooni manustamist oli 25...150 mg annuste vahemikus annusega proportsioonis ja üle 50 mg annuste puhul väärtusega  $C_{max}$  ebaproportsionaalne. Paliperidooni 100 mg annuse keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe tasakaaluseisundis oli tuharalihasesse manustamisejärel 1,8 ning deltalihasesse manustamise järel 2,2. Paliperidooni mediaanne näiv poolväärtusaeg pärast paliperidooni manustamist 25...150 mg annuste vahemikus varieerus 25 päevast 49 päevani.

Paliperidoonpalmitaadi absoluutne biosaadavus paliperidooni manustamise järel on 100%.

Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist muutuvad (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeerid vastastikku, saavutades AUC (+) ja (-) suhte, mis on ligikaudu 1,6...1,8.

Ratseemilise paliperidooni seonduvus vereplasma proteiiniga on 74%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Üks nädal pärast ühe suukaudse 1 mg kohese vabanemisega  $^{14}C$ -paliperidooni annuse manustamist eritus 59% annusest muutumatu kujul uriini, mis näitas, et paliperidooni ei omastata ulatuslikult maksas. Umbes 80% manustatud radioaktiivsusest oli leitav uriinis ning 11% fekaalides. *In vivo* tuvastati neli ainevahetusrada, millest mitte ükski ei moodustanud rohkem kui 6,5% annusest: dealküülimine, hüdroksüülimine, dehüdrogeenimine ja bensisoksasooli lõhenemine. Kuigi *in vitro* uuringud pakkusid, et CYP2D6-l ja CYP3A4-l on paliperidooni ainevahetuses oma osa, ei ole *in vivo* tõendeid, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud pärast paliperidooni suukaudset manustamist paliperidooni näivas kliirensis CYP2D6 substraatide ulatuslike metaboliseerijate ja kehvade metaboliseerijate vahel mitte mingisugust tajutavat erinevust. Inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringud näitasid, et paliperidoon ei takista oluliselt ravimpreparaatide ainevahetust, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P450 isoensüümid, sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5.

*In vitro* uuringud on näidanud, et paliperidoon on P-gp substraat ja kõrgete kontsentratsioonide juures P-gp nõrk inhibiitor. *In vivo* andmed puuduvad ja kliiniline asjakohasus on teadmata.

Pikatoimelise paliperidoonpalmitaadi süste versus suukaudne toimeainet prolungeeritult vabastav

## paliperidoon

Niapelf on mõeldud paliperidooni vabanemiseks organismis kuu aja jooksul, samas kui toimeainet prolongeeritult vabastavat suukaudset paliperidooni manustatakse iga päev. Paliperidooni alustusrežiim (150 mg/100 mg deltalihasesse 1. päeval/8. päeval) on mõeldud tasakaaluseisundis paliperidooni kontsentratsioonide kiireks saavutamiseks ravi alustamisel täiendavaid suukaudseid preparaate kasutamata.

Üldised plasma alustustasemed paliperidooni süste kasutamisel jäid 6...12 mg toimeainet prolongeeritult vabastava suukaudse paliperidooniga täheldatud toimevahemikku. Paliperidooni süste alustusrežiimi kasutamine võimaldas patsientidel isegi minimaalse kontsentratsiooniga eelannuse päevadel (8. päev ja 36. päev) sellesse 6...12 mg toimeainet prolongeeritult vabastava suukaudse paliperidooni toimeaknasse jääda. Kahe ravimi vaheliste mediaansete farmakokineetiliste profiilide erinevuste tõttutuleks nende toodete farmakokineetiliste omaduste otsesel võrdlemisel ettevaatlik olla.

## Maksakahjustus

Maks ei metaboliseeri ulatuslikult paliperidooni. Kuigi paliperidooni ei uuritud maksakahjustusega patsientidel, ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Mõõduka maksakahjustusega katsealustel suukaudse paliperidooniga tehtud katses (Childi-Pugh' klass B) olid vabanenud paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas tervete katsealuste omadega sarnased. Paliperidooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel.

## Neerukahjustus

Ühe suukaudse 3 mg annusega toimeainet prolongeeritult vabastava paliperidooni tableti käitumist uuriti erinevate neerufunktsiooni astmetega katsealustel. Paliperidooni eritumine vähenes koos väheneva hinnangulise kreatiini kliirensiga. Paliperidooni totaalne kliirens vähenes neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel keskmiselt 32% kerge ( $CrCl = 50$  väärtusele  $< 80$  ml/min), 64% mõõduka ( $CrCl = 30$  väärtusele  $< 50$  ml/min) ja 71% raske ( $CrCl = 10$  väärtusele  $< 30$  ml/min) neerukahjustuse korral, mis vastab toime keskmisele suurenemisele ( $AUC_{inf}$ ) 1,5, 2,6 ja 4,8 korda võrreldes tervete katsealuste vastavate väärtustega. Vastavalt piiratud arvule tähelepanekutele Niapelfi kasutamisel kerge neerukahjustusega katsealustel ja farmakokineetiliste simulatsioonidele on soovitatav annust vähendada (vt lõik 4.2).

## Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei leitud mingeid tõendeid vanusega seotud farmakokineetiliste muutuste kohta.

## Kehamassi indeks (KMI)/kehakaal

Paliperidoonpalmitaadiga tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud mõnevõrra madalamaid (10...20%) paliperidooni kontsentratsioone vereplasmas patsientidel, kes on ülekaalulised või rasvunud, võrreldes normaalkaalus patsientide kontsentratsioonidega (vt lõik 4.2).

## Rass

Suukaudse paliperidooniga tehtud uuringute andmete populatsiooni farmakokineetika analüüs ei ole tõestanud rassiga seotud erinevuste olemasolu paliperidooni farmakokineetilistes omadustes pärast paliperidoonisüste manustamist.

## Sugu

Meeste ja naiste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi.

## Suitsetamisstaatus

Vastavalt *in vitro* uuringutele, milles kasutati inimese maksaensüüme, ei ole paliperidoon CYP1A2 substraat ja seetõttu ei tohiks suitsetamine paliperidooni farmakokineetilistele omadustele mõju avaldada. Suitsetamise mõju paliperidooni farmakokineetikale paliperidooni süste kasutamisel ei ole uuritud. Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidooni tablettidega tehtud uuringuteandmetel põhinev populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas suitsetajatel veidi madalamat paliperidooni toimet kui mittesuitsetajatel. Sellel erinevusel ei ole tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Lihasesse süstitava paliperidoonpalmitaadi (1 kord kuus manustatav ravimvorm) ja suukaudselt manustatava paliperidooni korduvate annustega mürgisuse uuringud rotil ja koeral demonstreerisid peamiselt farmakoloogilisi mõjusid, nagu liigne rahulikkus või prolaktiini vahendatud mõjud piimanäärmetele ja suguelunditele. Paliperidoonpalmitaadiga ravitud loomadel täheldati lihasesse süstimise kohal põletikulise reaktsiooni tekkimist. Mõnel juhul moodustus mädapaiseid.

Roti reproduktiivsuse uuringutes, milles kasutati suukaudset risperidooni, mis muutub rottidel ja inimestel ulatuslikult paliperidooniks, täheldati sünnikaalu ja järeltulija ellujäämist puudutavaid kõrvaltoimeid. Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist tiine roti lihasesse kõige kõrgema annuseni (160 mg/kg ööpäevas), mis vastab 4,1-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele, ei märgatud embrüotoksilisuse ega väärarengute esinemist. Teised dopamiini antagonistid on tiinetele loomadele manustamisel nende järglaste õppimisvõimele ja motoorsele arengule negatiivset mõju avaldanud.

Paliperidoonpalmitaat ja paliperidoon ei olnud genotoksilised. Suukaudse risperidooni kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel oli märgata ajuripatsi adenoomide (hiirel), pankrease endokriinsete adenoomide (rott) ja piimanäärme adenoomide (mõlemad liigid) esinemisjuhtude sagenemist. Hinnati lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaadi kartsinogeenset potentsiaali rottidel. Emastel rottidel täheldati annuste 10, 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt olulist piimanäärme adenokartsinoomide esinemisjuhtude sagenemist. Isastel rottidel ilmnes annuste 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt oluline piimanäärme adenoomide ja kartsinoomide esinemisjuhtude sagenemine; manustatud annused vastavad 1,2 ja 2,2-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele. Neid kasvajaid võib seostada prolongeeritud dopamiini D2-antagonismiga ja hüperprolaktineemiaga. Närilistel avastatud kasvajate tähtsus on inimestele avalduva riski seisukohast teadmata.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüsorbaat 20  
Makrogool  
Sidrunhappe monohüdraat (E330)  
Dinaatriumfosfaat  
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat  
Naatriumhüdrosiid (E524) (pH reguleerimiseks)  
Süstevesi

## **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Süstel (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tollineturvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakendi suurused:

Pakendis on 1 süstel ja 2 nõela.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona

Hispaania

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

PP. kuu AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 150 mg ja Niapelf 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 100 mg-le paliperidoonile. Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 150 mg-le paliperidoonile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

Suspensioon on valge või hallikasvalge. Suspensiooni pH on neutraalne (ligikaudu 7,0).

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Niapelf on näidustatud skisofreenia säilitusraviks paliperidooni või risperidooni abil stabiliseeritud täiskasvanud patsientidel.

Valitud täiskasvanud skisofreeniaga patsientidel ja patsientidel, kes on varem allunud ravile suukaudse paliperidooni või risperidooniga, võib Niapelfi kasutada eelneva stabiliseerimiseta suukaudse ravi abil, kui psühhootilised sümptomid on kerged kuni mõõdukad ning vajalik on pikaajaline süsteravi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Ravi paliperidooniga soovitatakse alustada 150 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 100 mg annus nädal hiljem (8. päeval); mõlemad annused manustatakse deltalihasesse, et saavutada kiiresti raviks vajalik ravimi kontsentratsioon (vt lõik 5.2). Kolmas annus manustatakse üks kuu pärast teist algannust. Igakuine soovitatav säilitusannus on 75 mg; mõnele patsiendile on vaja manustada väiksemaid või suuremaid annuseid, mis jäävad soovitatavalt vahemikku 25 kuni 150 mg vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele. Ülekaalulised või rasvunud patsiendid võivad vajada vahemikku jäävate kõrgemate annuste manustamist (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuiseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse.

Säilitusannust võib igakuiselt kohandada. Annuse kohandamisel tuleb arvestada Niapelfi toimeainet prolungeeritult vabastava omadusega (vt lõik 5.2), kuna säilitusannuste täielik mõju ei pruugi avalduda mitu kuud.

#### *Üleminek suukaudselt toimeainet prolungeeritult vabastavalt paliperidoonilt või suukaudselt risperidoonilt Niapelfile*

Niapelfiga ravi tuleb alustada ülaltoodud lõigu 4.2 alguses kirjeldatud viisil. Niapelfi igakuise säilitusraviga saab patsientidel, kes eelnevalt on stabiliseeritud paliperidooni toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide erinevate annustega, saavutada tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni. Niapelfi säilitusannused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase kontsentratsiooni saavutamiseks, on järgmised:



**Paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja Niapelfi annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks säilitusravi ajal**

<b>Eelnev paliperidooni toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annus</b>	<b>Niapelfi süste</b>
3 mg ööpäevas	25...50 mg kuus
6 mg ööpäevas	75 mg kuus
9 mg ööpäevas	100 mg kuus
12 mg ööpäevas	150 mg kuus

Eelmise ravi suukaudse paliperidooni või suukaudse risperidooniga võib Niapelfiga ravi alustamisel katkestada. Mõnel patsiendil võib olla kasu annuse järk-järgulisest vähendamisest. Mõnel patsiendil, kes viiakse üle suurematelt paliperidooni suukaudsetelt annustelt (nt 9...12 mg ööpäevas) Niapelfi tuharalihasesse süstimisele, võib esimese 6 kuu jooksul pärast üleminekut olla ravimi kontsentratsioon plasmas väiksem. Seetõttu võib alternatiivse võimalusena kaaluda ravimi süstimist deltalihasesse esimese 6 kuu jooksul.

*Üleminek risperidooni pikatoimeliselt süstelt Niapelfile*

Patsientide üleviimisel risperidooni pikatoimelistelt süstetelt alustage järgmise plaanipärase süsti asemel Niapelfiga ravi. Niapelfi manustamist peaks seejärel jätkama ühekuuliste intervallidega. Ühenädalane ravi alustamise annustamisrežiim, sh intramuskulaarsed süsted (vastavalt 1. ja 8. päeval), mida kirjeldatakse ülaltoodud lõigus 4.2, ei ole nõutavad. Patsiendid, keda on varem stabiliseeritud risperidooni pikatoimeliste süstete erinevate annustega, võivad saavutada Niapelfi igakuiste annustega tehtava säilitusravi kestel sarnase paliperidooni toime, nagu näidatud järgnevalt.

**Risperidooni pikatoimelise süste ja Niapelfi annused, mis on vajalikud tasakaaluseisundis sarnase paliperidooni kontsentratsiooni saavutamiseks**

<b>Eelmine risperidooni pikatoimelise süste annus</b>	<b>Niapelfi süste</b>
25 mg iga 2 nädala järel	50 mg kuus
37,5 mg iga 2 nädala järel	75 mg kuus
50 mg iga 2 nädala järel	100 mg kuus

Antipsühhootilise ravimi manustamise lõpetamine peab toimuma vastavalt informatsioonile ravimi määramise kohta. Kui Niapelfi manustamine katkestatakse, tuleb arvestada selle toimeainet prolongeeritult vabastava omadusega. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata jätkuvate olemasolevate ekstrapüramidaalsete sümptomite (EPS) ravi vajadust.

Vahelejäänud annused

*Annuste vahelejäämise vältimine*

Niapelfiga ravi teine alustusannus tuleb soovitatavalt anda nädal pärast esimest annust. Annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsientidele teise annuse manustada 4 päeva enne või pärast ühenädalast (8. päeva) ajapunkti. Sellega sarnaselt soovitatakse kolmas ja alustusrežiimile järgnevad süsted teha iga kuu. Igakuise annuse vahelejäämise vältimiseks võib patsiente süstida kuni 7 päeva enne või pärast igakuist ajapunkti.

Kui teise Niapelfi süste tegemise kuupäev (8. päev ± 4 päeva) jääb vahele, sõltub soovitatav taasalustamine patsiendi esimesest süstimisest möödunud aja pikkusest.

*Vahelejäänud teine alustusannus (vähem kui 4 nädalat esimesest süstest)*

Kui esimesest süstest on möödunud vähem kui 4 nädalat, tuleb patsiendile niipea kui võimalik manustada deltalihasesse teine, 100 mg süste. Kolmas, 75 mg Niapelfi süste tuleb kas delta- või tuharalihasesse manustada 5 nädalat pärast esimest süstet (hoolimata teise süste ajastusest). Pärast seda tuleb järgida normaalset igakuist süstimistsüklit, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

#### *Vahelejäänud teine alustusannus (4...7 nädalat esimesest süstest)*

Kui esimesest Niapelfi süstest on möödunud 4 kuni 7 nädalat, jätkake annustamist kahe 100 mg süstega järgmisel viisil:

1. Süste deltalihasesse niipea kui võimalik;
2. ühe nädala pärast teine süste deltalihasesse;
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

#### *Vahelejäänud teine alustusannus (rohkem kui 7 nädalat esimesest süstest)*

Kui esimesest Niapelfi süstest on möödunud rohkem kui 7 nädalat, alustage annustamist eespool Niapelfiga ravi esialgse soovitatava alustamise puhul kirjeldatud viisil.

#### *Vahelejäänud igakuine säilitusannus (1 kuu kuni 6 nädalat)*

Pärast alustamist tuleb Niapelfi soovitatavalt süstida kord kuus. Kui viimasest süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, tuleb eelnevalt stabiliseeritud annus manustada niipea kui võimalik ja jätkata süstimist ühe kuu järel.

#### *Vahelejäänud igakuine säilitusannus (üle 6 nädala kuni 6 kuud)*

Kui viimasest Niapelfi süstest on möödunud vähem kui 6 nädalat, soovitatakse teha järgmist.

#### *25 kuni 100 mg annustega stabiliseeritud patsientide puhul*

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik sama annusega, millega patsienti varem stabiliseeriti;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine süste deltalihasesse (sama annus);
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

#### *150 mg annusega stabiliseeritud patsientide puhul*

1. süste deltalihasesse niipea kui võimalik 100 mg annusega;
2. ühe nädala pärast (8. päeval) teine 100 mg annusega süste deltalihasesse;
3. normaalse igakuise süstimistsükliga jätkamine, süstides kas delta- või tuharalihasesse 25 mg kuni 150 mg lahust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

#### *Vahelejäänud igakuine säilitusannus (rohkem kui 6 kuud)*

Kui viimasest Niapelfi süstest on möödunud rohkem kui 6 kuud, alustage annustamist eespool Niapelfiga ravi esialgse soovitusliku alustamise puhul kirjeldatud viisil.

### Eripopulatsioonid

#### *Eakad*

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 65-aastastel eakatel ei ole tõestatud.

Üldiselt kehtib normaalse neerufunktsiooniga eakatele patsientidele sama paliperidooni soovitatav annus, mis normaalse neerufunktsiooniga nooremaelistele täiskasvanud patsientidele. Sellegipoolest võib olla vaja annust kohandada, kuna eakate patsientide neerufunktsioon võib olla vähenenud (vt annustamissoovitusi neerukahjustusega patsientidele alltoodud lõigust Neerukahjustus).

#### *Neerukahjustus*

Paliperidooni ei ole neerukahjustusega patsientidel süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.2). Kerge neerukahjustusega patsientide puhul (kreatiiniini kliirens  $\geq 50$  kuni  $< 80$  ml/min) soovitatakse ravi paliperidooniga alustada 100 mg annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb 75 mg annus nädal hiljem; mõlemad annused manustatakse deltalihasesse. Soovituslik igakuine säilitusannus on 50 mg vahemikuga 25 kuni 100 mg vastavalt patsiendi taluvusele ja/või ravimi tõhususele.

Paliperidooni ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiiniini kliirens  $< 50$  ml/min) (vt lõik 4.4).

### *Maksakahjustus*

Vastavalt suukaudse paliperidooniga saadud kogemusele ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Kuna paliperidooni ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud, on soovitatav selliste patsientide puhul ettevaatlik olla (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

Paliperidooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta pole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Niapelf on mõeldud ainult lihasesse manustamiseks. Seda ei tohi manustada ühegi teise manustamistee kaudu. Seda tuleb süstida aeglaselt sügavale delta- või tuharalihasesse. Iga süste peab manustama tervishoiutöötaja. Manustamine peab toimuma ühe süstega. Annust ei tohi jagada mitmeks süsteks.

Kõik 1. ja 8. päeva alustusannused tuleb ravikontsentratsioonide kiireks saavutamiseks deltalihasesse manustada (vt lõik 5.2). Teise alustusannuse järel võib igakuseid säilitusannuseid manustada kas delta- või tuharalihasesse. Kui süstekoht on valulik ja tekitab talumatut ebamugavustunnet, tuleb kaaluda deltalihasel asemel tuharalihasesse (ja vastupidi) süstimist (vt lõik 4.8). Samuti on soovitatav süstida vaheldumisi vasakule ja paremale poole (vt all).

Niapelfi kasutus- ja käsitlemisjuhendit vt pakendi infolehte (meditsiini- ja tervishoiutöötajatele mõeldud info).

### *Manustamine deltalihasesse*

Soovitatava nõela suuruse, mida paliperidooni esialgseks ja säilitavaks manustamiseks deltalihasesse kasutada, määrab patsiendi kaal. Patsientidel, kelle kaal on  $\geq 90$  kg, soovitatakse kasutada 1½-tollist nõela suurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Patsientidel, kelle kaal on  $< 90$  kg, soovitatakse kasutada 1-tollist nõela suurusega 23 (25,4 mm x 0,64 mm). Deltalihasel süstete puhul tuleb süstida vaheldumisi kahte deltalihasesse.

### *Manustamine tuharalihasesse*

Soovitatava suurusega nõel paliperidooni säilitusannuse manustamiseks tuharalihasesse on 1½-tolline nõelsuurusega 22 (38,1 mm x 0,72 mm). Ravimit tuleb manustada tuharalihasel piirkonna ülemisse välimisse neljandikku. Tuharalihasel süstide puhul tuleb süstida vaheldumisi kahte tuharalihasesse.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, risperidooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Kasutamine patsientidel, kes on tõsiselt erutatud või raskes psühhootilises seisundis

Paliperidooni ei tohi kasutada tõsise erutuse ega raske psühhootilise seisundi ohjeldamiseks, mille puhul on õigustatud kohene sümptomite kontroll.

### QT-intervall

Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi põdevatele patsientidele või patsientidele, kelle perekonnas on esinenud QT pikenedamist, ning samuti koos teiste ravimpreparaatidega kasutamisel, mis pikendavad arvatavasti QT-intervalli.

### Maliigne neuroleptiline sündroom

Paliperidooni kasutamisel on teatatud maliigse neuroleptilise sündroomi (NMS) esinemisest, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, vahelduv teadvus ja kõrged kreatiin-fosfokinaasi tasemed seerumis. Täiendavate kliiniliste tunnuste hulka võivad kuuluda müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja akuutne neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad NMS-ile viitavad tunnused või sümptomid, tuleb paliperidooni manustamine katkestada.

### Tardiivne düskineesia/ekstrapüramidaalsümptomid

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimpreparaate on seostatud tardiivse düskineesia induktsiooniga, mida iseloomustab valdavalt keele ja/või näo rütmiline tahtmatu liikumine. Tardiivse düskineesia tunnuste ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sh paliperidooni manustamise katkestamist.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt nii psühhostimulante (nt metüülfenidaat) kui ka paliperidooni, sest ühe või mõlema ravimi annuste kohandamisel võivad tekkida ekstrapüramidaalsümptomid. Soovitatav on järk-järgult lõpetada ravi stimulandiga (vt lõik 4.5).

### Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Paliperidooni kasutamisel on teatatud leukopeeniast, neutropeeniast ja agranulotsütoosist. Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on agranulotsütoosist teatatud väga harva (< 1/10 000 patsiendist). Patsiente, kellel on anamneesis esinenud kliiniliselt olulist valgete vereliblede (WBC) vähesust või ravimite poolt põhjustatud leukopeeniat/neutropeeniat, tuleb mõne esimese ravikuu jooksul jälgida ning kaaluda paliperidooniga ravi lõpetamist, kui ilmnevad kliiniliselt olulise WBC languse esimesed nähud, millel puuduvad teised põhjuslikud tegurid. Kliiniliselt olulise neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku ja teiste infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning selliste sümptomite ilmnemisel otsekohe ravida. Raskekujulise neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutne arv < 1 x 10<sup>9</sup>/l) patsientidel tuleb paliperidooniga ravi lõpetada ning nende WBC väärtusi tuleb kuni normaliseerumiseni jälgida.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõigud 4.1 ja 4.8).

Ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel lõpetada paliperidooni kasutamine; rakendada üldisi toetavaid meetmeid vastavalt kliinilisele vajadusele ja jälgida patsienti kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

### Hüperglükeemia ja suhkurtõbi

Paliperidooniga ravi ajal on teatatud hüperglükeemiast, suhkurtõve tekkest ja olemasoleva diabeedi ägenemisest, kaasa arvatud diabeetilisest koomast ja ketoatsidoosist. Soovitatav on sobiv kliiniline jälgimine vastavalt kehtivatele antipsühhootikumide kasutamise juhiste. Paliperidoonravi saavaid patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite suhtes (nt polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning suhkurtõvega patsiente tuleb regulaarselt kontrollida glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

### Kehakaalu suurenemine

Paliperidooni kasutamisel on teatatud olulisest kehakaalu suurenemisest. Kehakaalu tuleb regulaarselt kontrollida.

### Kasutamine prolaktiinsõltuvate kasvajatega patsientidel

Koekultuuri uuringute tulemused väidavad, et prolaktiin võib stimuleerida inimesel rinnakasvaja rakkude kasvu. Kuigi kliinilised ja epidemioloogilised uuringud ei ole hüperprolaktineemiat seni selgelt antipsühhootikumide manustamisega seostanud, on soovitatav asjakohase anamneesiga patsientide puhul ettevaatlik olla. Paliperidooni tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle olemasolev kasvaja võib olla prolaktiinsõltuv.

### Ortostaatiline hüpotensioon

Paliperidoon võib oma alfa-blokeeriva toime tõttu mõnel patsiendil ortostaatilist hüpotensiooni tekitada.

Suukaudsete toimeainet prolongeeritult vabastavate paliperidoonitablettidega (3, 6, 9 ja 12 mg) tehtud platseebokontrolliga 6-nädalase fikseeritud annusega kolme uuringu ühendatud andmete alusel teatati 2,5%-l suukaudse paliperidooniga ravitud katsealustel esinenud ortostaatilisest hüpotensioonist 0,8% platseeboga ravitud katsealustega võrreldes. Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni kasutamisel patsientidel, kellel esineb teadaolevalt südame-veresoonkonna haigusi (nt südamepuudulikkus, müokardi infarkt või isheemia, südame juhtehäired), ajuveresoonkonna haigusi või seisundeid, mille tõttu on patsiendil kalduvus hüpotensiooni tekkeks (nt vedelikukaotus ja hüpovoleemia).

### Krambid

Paliperidooni tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on esinenud krampihooge või teisi seisundeid, mis võivad krambiläve madalamaks muuta.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas suurenenud ja seega on soovitatav kerge neerukahjustusega patsientide annust kohandada. Paliperidooni ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Maksakahjustus

Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad (Childi-Pugh' klass C). Paliperidooni kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav ettevaatlik olla.

### Eakad dementsusega patsiendid

Paliperidooni ei ole uuritud eakatel dementsusega põdevatel patsientidel. Paliperidooni tuleb kasutada ettevaatusega dementsust põdevatel eakatel insuldi riskiteguritega patsientidel.

Allpool kirjeldatud kogemust risperidooniga peetakse kehtivaks ka paliperidooni puhul.

### *Üldine suremus*

17 kontrolliga kliinilise uuringu metaanalüüsis oli eakatel dementsusega patsientidel, keda raviti tesisteatüüpiliste antipsühhootikumidega, kaasa arvatud risperidoon, aripiprasool, olansapiin ja kvetiapiin, võrreldes platseebot kasutanutega suurenenud suremuse risk. Risperidooniga ravitute seas oli suremus 4% võrreldes 3,1%-ga platseebo puhul.

### *Ajuveresoonkonna kõrvaltoimed*

Platseebo kontrolliga randomiseeritud kliinilistes uuringutes dementsusega populatsioonis täheldati mõne atüüpilise antipsühhootikumi, sh risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel ligikaudu 3 korda suuremat ajuveresoonkonna kõrvaltoimete riski. Selle suurenenud riski mehhanism on teadmata.

## Parkinsoni tõbi ja Lewy kehakeste dementsus

Arstid peavad kaaluma Parkinsoni tõbe ja Lewy kehakeste dementsust (DLB) põdevatele patsientidele paliperidooni välja kirjutades nii riske kui ka kasu, kuna mõlemal rühmal võib olla suurenenud maliigse neuroleptilise sündroomi esinemise risk nagu ka suurenenud tundlikkus antipsühhootikumidele.

Suurenenud tundlikkus võib lisaks ekstrapüramidaalsetele sümptomitele avalduda segasuse, vaimse nüristumise, kehahoiaku ebastabiilsuse ja sagedaste kukkumiste näol.

## Priapism

Alfa-adrenergilise blokeeriva toimega antipsühhootikumid (sh risperidoon) võivad teadete kohaselt priapismi tekitada. Turuletulekujärgse järelevalve ajal on teatatud ka priapismi esinemisest suukaudse paliperidooni manustamisel, mis on risperidooni aktiivne metaboliit. Patsiente tuleb informeerida, et kui priapism 4 tunni jooksul ei kao, siis peavad nad kiiresti meditsiinilist abi otsima.

## Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootikumidel on omadus segada keha võimet kehasisest temperatuuri vähendada. Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel patsientidele, kes kogevad seisundeid, mis võivad kehasisese temperatuuri tõusule kaasa aidata, nt järjekindel treenimine, äärmiselt kuumas keskkonnas viibimine, samaaegne antikoliinergilise toimega ravimpreparaatide manustamine või vedelikukaotuse all kannatamine.

## Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) esinemise juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel kaasuvad sageli VTE omandatud riskitegurid, tuleb enne paliperidooniga ravi ja selle ajal kõik võimalikud VTE riskitegurid tuvastada ning ennetavad meetmed kasutusele võtta.

## Antiemeetiline efekt

Paliperidooniga tehtud prekliinilistes uuringutes täheldati antiemeetilist toimet. See toime võib inimestel esinedes varjata teatud ravimpreparaatide üleannustamist või selliste seisundite tunnuseid ja sümptomeid nagu soolesulgus, Reye sündroom ja ajukasvaja.

## Manustamine

Tuleb olla hoolikas, et vältida paliperidooni tahtmatut veresoonde süstimist.

## Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Patsientidel, kes saavad raviks alfa 1a-adrenergilise toime vastaseid ravimpreparaate, nt paliperidooni, on katarakti operatsiooni ajal täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (IFIS, *Intraoperative floppy iris syndrome*) (vt lõik 4.8).

IFIS võib suurendada silma tüsistuste riski operatsiooni ajal ja pärast seda. Enne operatsiooni tuleb silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa 1a-adrenergilise toime vastaste ravimpreparaatide kasutamisest. Võimalikku kasu alfa 1-blokaatoriga ravi katkestamisest enne kataraktioperatsiooni ei ole uuritud ning seda tuleb kaaluda riskidega, mis tulenevad antipsühhootikumiga ravi katkestamisest.

## Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni väljakirjutamisel koos ravimpreparaatidega, mis teatavasti pikendavad QT-intervalli, nt IA-klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariavastased ravimid (nt meflokviiin). Loend on mõeldud viitena ja ei ole põhjalik.

### Niapelfi võime teisi ravimeid mõjutada

Paliperidoon ei põhjusta arvatavasti kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimpreparaatidega, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P-450 isoensüümid.

Teades paliperidooni peamisi toimeid kesknärvisüsteemile (KNS) (vt lõik 4.8), tuleb paliperidooni kasutada ettevaatlikult teiste tsentraalse toimega ravimpreparaatidega, nagu anksiolüütikumid, enamik antipsühhootikume, hüpnootikumid, opiaadid jne või alkohol, kombineerida.

Paliperidoon võib levodopa ja teiste dopamiini agonistide mõju antagoniseerida. Kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, eriti Parkinsoni tõve lõppfaasis, tuleb välja kirjutada iga ravi puhul väikseim efektiivne annus.

Paliperidooni võime tõttu tekitada ortostaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4) võib selle manustamisel teiste sama võimega raviainete, nt teiste antipsühhootikumide, tritsükliliste antidepressantidega, täheldada lisamõju.

Tuleb olla ettevaatlik paliperidooni kombineerimisel teiste ravimpreparaatidega, mis muudavad teadaolevalt krambiläve madalamaks (fenotiasiinid või butürofenoonid, tritsüklilised antidepressandid või SSRI-d, tramadool, meflokviiin jne).

Suukaudsete toimeainet prolungeeritult vabastavate paliperidooni tablettide manustamine tasakaaluseisundis (12 mg üks kord ööpäevas) koos toimeainet prolungeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettidega (500 mg kuni 2000 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud valproaadi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

Paliperidooni ja liitiumi koostoime uuringut ei ole tehtud, samas ei ole farmakokineetiline koostoime tõenäoline.

### Teiste ravimite võime Niapelfi mõjutada

*In vitro* uuringud näitasid, et CYP2D6 ja CYP3A4 võivad olla paliperidooni ainevahetusega minimaalselt seotud, kuid puuduvad nii *in vitro* kui ka *in vivo* ilmingud, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Suukaudse paliperidooni manustamine paroksetiini, tugeva CYP2D6 inhibiitoriga samaaegselt ei näidanud paliperidooni farmakokineetika suhtes kliiniliselt olulist mõju.

Suukaudse toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidooni manustamine üks kord ööpäevas koos karbamasepiini 200 mg annusega kaks korda ööpäevas põhjustas keskmises tasakaalukontsentratsioonis paliperidooni väärtuste  $C_{max}$  ja AUC ligikaudu 37% vähenemise. Selle vähenemise põhjuseks on olulisel määral 35% paliperidooni neeru kliirensi suurenemine, mis on tõenäoliselt karbamasepiini tekitatud neerude P-gp induktsiooni tagajärg. Muutumatul kujul uriini eritunud toimeaine hulga väike kahanemine viitab sellele, et karbamasepiini koosmanustamisel on CYP ainevahetusele ja paliperidooni biosaadavusele väike mõju. Suuremate karbamasepiini annuste korral võib tulla ette paliperidooni kontsentratsioonide suuremaid langusi vereplasmas. Karbamasepiiniga ravi alustamisel tuleb paliperidooni annust uuesti hinnata ja vajadusel suurendada. Vastupidi, karbamasepiiniga ravi katkestamisel tuleb paliperidooni annust uuesti hinnata ja vajadusel vähendada.

Suukaudse toimeainet prolongeeritult vabastava paliperidoonitableti ühe annuse manustamine (12 mg) koos toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettidega (kaks 500 mg tabletti üks kord ööpäevas) põhjustas paliperidooni väärtuste  $C_{max}$  ja AUC ligikaudu 50% suurenemise, mis oli tõenäoliselt suurenenud suukaudse imendumise tagajärg. Kuna mõju süsteemsele kliirensile ei täheldatud, ei teki arvatavasti toimeainet prolongeeritult vabastavate divalproeks-naatriumitablettide ja paliperidooni lihasesse manustatava süste kliiniliselt olulist koostoimet. Seda koostoimet ei ole paliperidooniga uuritud.

#### Niapelfi samaaegne kasutamine risperidooni või suukaudse paliperidooniga

Kuna paliperidoon on risperidooni peamine aktiivne metaboliit, tuleb paliperidooni pikemaajalisel manustamisel koos risperidooni või suukaudse paliperidooniga rakendada ettevaatust. Paliperidooni jateiste antipsühhootikumide samaaegse kasutamise kohta on vähe ohutusandmeid.

#### Niapelfi samaaegne kasutamine psühhostimulantidega

Psühhostimulantide (nt metüülfenidaat) kasutamine kombinatsioonis paliperidooniga võib põhjustada ekstrapüramidaalsümptomite teket ühe või mõlema ravi muutmise ajal (vt lõik 4.4).

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Paliperidooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavaid andmeid. Lihasesse süstitud paliperidoonipalmitaat ja suukaudselt manustatud paliperidoon ei olnud loomkatsetes teratogeensed, kuid täheldati muud tüüpi kahjulikke toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse kolmandal trimestril paliperidooniga kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida. Paliperidooni ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole just selgelt vajalik.

#### Imetamine

Paliperidoon eritub rinnapiima sellises koguses, et kui imetavatele naistele manustatakse raviannuseid, mõjutab see tõenäoliselt rinnalast. Paliperidooni ei tohi imetamise ajal kasutada.

#### Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole asjakohaseid mõjusid täheldatud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Paliperidoon mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna sellel on võimalikud mõjud närvisüsteemile ja nägemisele, nt sedatsioon, unisus, süngoop, ähmane nägemine (vt lõik 4.8). Seega ei ole patsientidel soovitatav autot juhtida ega masinatega töötada, kuni nende individuaalne tundlikkus paliperidooni suhtes ei ole teada.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes teatati kõige sagedamini järgmistest ravimi kõrvaltoimetest (ADR): unetus, peavalu, ärevus, ülemiste hingamisteede infektsioon, süstekoha reaktsioon, parkinsonism, kehakaalu suurenemine, akatiisia, agiteeritus, sedatsioon/somnolentsus, iiveldus, kõhukinnisus, pearinglus, lihaste ja luustiku valu,



tahhükardia, treemor, kõhuvalu, oksendamise, kõhulahtisus, kurnatus ja düstoonia. Nendest kõrvaltoimetest paistsid akatiisia ja sedatsioon/somnolentsus olevat seotud ravimi annusega.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on toodud kõik ravimi kõrvaltoimed, mille esinemisest on teatatud paliperidooni kasutamisel vastavalt paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes kasutatud esinemissageduste kategooriatele. Kasutati järgmisi termineid ja esinemissagedusi: *väga sage* ( $\geq 1/10$ ); *sage* ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); *aeg-ajalt* ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); *harv* ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); *väga harv* ( $< 1/10\ 000$ ) ja *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoimed				
	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, gripp	Pneumoonia, bronhiit, hingamisteede infektsioon, sinusiit, tsüstiit, kõrvainfektsioon, tonsilliit, onühhomükoos, tselluliit, subkutaanne abstsess	Silma infektsioon, akarodermatiit	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			Vere valgeliblede arvu vähenemine, aneemia	Neutropeenia, trombotsütopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine	Agranulotsütoos
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>		Hüperprolaktineemia <sup>b</sup>		Antidiureetilise hormooni liignõristus, glükoos uriinis	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Hüperglükeemia, kaalutõus, kehakaalu vähenemine, vähenenud isu	Melliitidiabeet <sup>d</sup> , hüperinsulineemia, suurenenud isu, anoreksia, triglütseriidide suurenenud Sisaldus veres, suurenenud kolesteroolisisaldus veres	Diabeetiline ketoatsidoos, hüperglükeemia, polüdipsia	Vee intoksikatsioon
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Unetus <sup>c</sup>	Erutus, masendus, ärevus	Unehäired, mania, libiido vähenemine, närvilisus, luupainajad	Katatoonia, segasusseisund, somnambuulia, emotsionaalne tuimus, anorgasmia	Unega seotud söömishäire
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Parkinsonism <sup>c</sup> , akatiisia <sup>c</sup> , sedatsioon/unisus, düstoonia <sup>c</sup> , peeringlus, düskineesia <sup>c</sup> ,	Tardiivne düskineesia, sünkkoop, psühhomotoorne hüperaktiivsus, asendist tulenev peeringlus,	Maliigne neuroleptiline sündroom, tserebraalne isheemia, vastuse puudumine ärritajate suhtes,	Diabeetiline kooma

		treemor, peavalu	tähelepanu häire, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, paresteesia	teadvusekaotus, teadvusetaseme langus, krambid <sup>e</sup> , tasakaaluhäire, koordinatsioonihäire, pea kõigutamine	
--	--	------------------	---	---	--

<b>Silma kahjustused</b>			Ähmane nägemine, konjunktiviit, kuivsilmsus	Glaukoom, silma liikumishäire, silmade pööritlemine, fotofobia, suurenenud pisaravool, silma hüperemeemia	Lõdva iirise sündroom (operatsiooniga)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Vertiigo, tinnitus, kõrvavalu		
<b>Südame häired</b>		Tahhükardia	Atrioventrikulaarne blokaad, südame juhtehäire, QT-intervalli pikenemine EKG-l, asendist tulenev ortostaatilise tahhükardia sündroom, bradükardia, kõrvalekaldele elektrokardiogramm, palpatsioonid	Kodade virvendus, siinusarütmia	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Hüpertensioon	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon	Kopsuemboolia, venoosne tromboos, õhetus	Isheemia
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Kõha, nina kongestioon	Düspnoe, fariingolaringeaalne valu, ninaverejooks	Uneapnoe sündroom, kopsu kongestioon, hingamisteede kongestioon, räginad, vilisev hingamine	Hüperventilatsioon, aspiratsioonipneumoonia, düsfoonia
<b>Seedetrakti häired</b>		Kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia, hambavalu	Ebamugavustunne kõhus, gastroenteriit, düsfaagia, suukuivus, meteorism	Pankreatiit, soolte obstruktsioon, keele paistetus, roojapidamatus, fekaloom, heiliit	Iileus
<b>Maksa ja sapiteede kahjustused</b>		Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksa ensüümide aktiivsuse suurenemine		Ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Urtikaaria, pruuritus, lööve, alopeetsia, ekseem, kuiv nahk, erüteem, akne	Ravimilööve, hüperkeratoos, seborroiline dermatiit, kõõm	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödem, naha värvuse muutus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Lihaste ja luustiku valu, seljavalu, artralgia	Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres, lihasspasmid, liigeste jäikus, lihaskõõlus	Rabdomüolüüs, liigeseturse	Ebanormaalne kehahoiak

<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Uriinipidamatus, pollakisuuria, düsuuria	Uriinipeetus	
------------------------------------	--	--	--	--------------	--

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					Ravimi ärajätusündroom vastsündinutel (vt lõik 4.6)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa	Ereksioonihäire, ejakulatsioonihäire, menstruaalsiooni-häire <sup>e</sup> , günekomastia, galaktorröa, seksuaalfunktsiooni häire, valu rinnanäärmes	Priapism, ebamugavustunne rinnanäärmes, rindade turse, rindade suurenemine, eritis tupest	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Pürektsia, asteenia, kurnatus, süstekoha reaktsioon	Näo turse, ödeem <sup>c</sup> , kehatemperatuuri tõus, ebanormaalne kõnnak, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne, induratsioon	Hüpotermia, külmavärinad, janu, ravimi ärajätusündroom, abstsess süstekohal, tselluliit süstekohal, tsüst süstekohal, hematoom süstekohal	kehatemperatuuri langus, nekroos süstekohal, haavand süstekohal
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kukkumine		

<sup>a</sup> Kõrvaltoimete esinemissageduseks on „teadmata“, sest paliperidoonpalmitaadi kliinilistes uuringutes neid ei täheldatud. Andmed nende kõrvaltoimete kohta on saadud kas spontaansetest turuletulekujärgsetest teadetest, mille esinemissagedust ei saa hinnata, või on tuletatud risperidooni (mistahes ravimvorm) või suukaudse paliperidooni kliiniliste uuringute andmetest ja/või turuletulekujärgsetest teadetest.

<sup>b</sup> Vt allpool lõik „Hüperprolaktineemia“.

<sup>c</sup> Vt allpool lõik „Ekstrapüramidaalsed sümptomid“.

<sup>d</sup> Platseebokontrolliga uuringus teatati suhkurtõvest 0,32%-l paliperidooniga ravi saanud uuritavatest võrreldes vastava amääruga 0,39% platseeborühmas. Üldine esinemissagedus kõigis kliinilistes uuringutes paliperidoonpalmitaatravi saanud uuritavatel oli 0,65%.

<sup>e</sup> **Unetuse mõiste alla kuuluvad:** algne unetus, keskerioodi unetus. **Krampide mõiste alla kuuluvad:** *grand mal* krambid; **turse mõiste alla kuuluvad:** generaliseerunud turse, perifeerne turse, vedelikupeetus. **Menstruaalsiooni-häire mõiste alla kuuluvad:** hilinenud menstruatsioon, ebaregulaarne menstruatsioon, oligomenorröa.

### Risperidooni ravimvormidega täheldatud kõrvaltoimed

Paliperidoon on risperidooni aktiivne metaboliit, mistõttu nende koostisainete (sh nii suukaudsed kui süsteravimvormid) kõrvaltoimed on asjakohased mõlema puhul.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Anafülaktiline reaktsioon*

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel teatatud anafülaktilisest reaktsioonist pärast paliperidooni süstet patsientidel, kes varem talusid suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni (vt lõik 4.4).

#### *Süstekoha reaktsioonid*

Kõige sagedasem süstekohaga seotud kõrvaltoime on valu. Enamik teatatud reaktsioonidest on kerge või mõõduka tõsidusega. Katsealuste hinnangud süstekoha valulikkuse kohta visuaalse analoogi skaalal vähenesid üldiselt aja jooksul sageduse ja intensiivsuse poolest kõikides 2. ja 3. etapi paliperidooni uuringutes. Deltalihasesse tehtud süsteid tajuti veidi valusamana kui vastavaid tuharalihase süsteid.

Teised süstekoha reaktsioonid olid peamiselt kerge intensiivsusega ning hõlmasid süstekoha kõvastumist (sage), pruuritust (aeg-ajalt) ja mügaraid (harv).

### *Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS)*

EPS hõlmab kõiki järgnevaid termineid: parkinsonism (siia kuuluvad liigne süljeeritus, lihaste ja luustiku jäikus, parkinsonism, süljevool, hammasratta tüüpi jäikus, bradükineesia, hüpokineesia, maskitaoline nägu, lihaspinge, akineesia, kuklakangestus, lihasjäikus, parkinsoni kõnnak, glabellaarrefleksi häire, parkinsonismi rahuoleku treemor), akatiisia (siia kuuluvad akatiisia, rahutus, hüperkineesia ja rahutute jalgade sündroom), düskineesia (düskineesia, lihasetõmbused, koreatetoos, atetoos ja müokloonus), düstoonia (siia kuuluvad düstoonia, hüpertoonia, kõõrkael, tahtmatud lihaskokkutõmbed, lihaskontraktuurid, blefarospasm, okulogüratsioon, keele paralüüs, näo spasm, larüngospasm, müotoonia, opistotoonus, orofarüingeaalne spasm, pleurototoonus, keelespasm ja trism) ja treemor.

Peab märkima, et haaratud on laiem sümptomite spekter, mis ei pruugi olla tingimata ekstrapüramidaalset päritolu.

### *Kaalutõus*

13-nädalases uuringus, milles kasutati 150 mg alustusannust, näitas ebatavalise kaalutõusu ( $\geq 7\%$ ) läbi teinud katsealuste osakaal annusega seotuse trendi; platseeborühmas oli kaalutõusu määr 5% võrreldes 6%, 8% ja 13% määraga vastavalt paliperidooni 25 mg, 100 mg ja 150 mg annustega rühmades.

Pikaajalise korduvuse ennetamise uuringu 33-nädalase avatud ülemineku/säilitusperioodi jooksul vastas 12% paliperidooniga ravitud katsealustest sellele kriteeriumile ( $\geq 7\%$  kaalutõus kahekordse pimekatse etapist lõpp-punktini); keskmine (SD) kaalumuutus võrreldes avatud uuringu lähteväärtusega oli +0,7 (4,79) kg.

### *Hüperprolaktineemia*

Kliinilistes uuringutes jälgiti paliperidooni saavate mõlemast soost katsealuste mediaanset prolaktiini sisalduse suurenemist seerumis. Prolaktiinisalduse suurenemist puudutavate kõrvaltoimete esinemisest (nt amenorröa, galaktorröa, menstruaaltsükli häired, günekomastia) teatati kokku < 1% katsealustel.

### Klassi mõjud

Antipsühhootikumide kasutamisel võib esineda QT pikenemist, ventrikulaarseid arütmiaid (ventrikulaarset fibrillatsiooni, ventrikulaarset tahhükardiat), seletamatut äkksurma, südame seiskumist ja *torsade de pointes*'i.

Antipsühhootikumide manustamisel on teatatud venoosse trombemboolia, sh kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi esinemise juhtudest (sagedus teadmata).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Üldiselt on arvatavateks tunnusteks ja sümptomiteks paliperidooni tuntud farmakoloogiliste mõjude liialdatud tagajärjed, st uimasus ja sedatsioon, tahhükardia ja hüpotensioon, QT pikenemine ja ekstrapüramidaalsed sümptomid. Suukaudse paliperidooni üleannustamisel on teatatud *torsade de pointes*'i ja ventrikulaarse fibrillatsiooni esinemisest patsiendil. Akuutse üleannustamise korral tuleks kaaluda võimalust, et kasutatud on mitmeid ravimeid.

### Ravi

Ravivajaduste ja taastumise hindamisel tuleb arvesse võtta ravimi omadust vabastada toimeainet prolongeeritult ja paliperidooni pikka eliminatsiooni poolväärtusaega. Paliperidoonil ei ole kindlat

antidooti. Rakendada tuleks üldiseid toetavaid ravivõtteid. Vabastage hingamisteed ja säilitage nende avatus ning tagage piisav hapnikuvarustus ja ventilatsioon.

Kohe tuleb alustada südame-veresoonkonna funktsiooni jälgimist ja see peab hõlmama pidevat elektrokardiograafilist jälgimist võimalike arütmiate tuvastamiseks. Hüpotensiooni ja vereringe seiskumise ravimiseks tuleb rakendada vastavaid meetmeid, nagu intravenoosne vedeliku ja/või sümpatomimeetiliste ainete manustamine. Tõsiste ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleb manustada antikoliinergilisi aineid. Patsienti tuleb taastumiseni hoolikalt valvata ja jälgida.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholoogilised ained, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX13

paliperidoon sisaldab (+)- ja (-)-paliperidooni ratsseemilist segu.

#### Toimemehhanism

Paliperidoon on monoamiini mõjudega selektiivne blokaator, mille farmakoloogilised omadused erinevad traditsiooniliste neuroleptikumide farmakoloogilistest omadustest. Paliperidoon on tugevalt seotud serotonergiliste 5-HT<sub>2</sub>- ja dopaminergiliste D<sub>2</sub>-retseptoritega. Paliperidoon blokeerib ka alfa 1-adrenergilisi retseptoreid ja veidi vähem H<sub>1</sub>-histaminergilisi ja alfa 2-adrenergilisi retseptoreid. (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeeride farmakoloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane.

Paliperidoon ei ole seotud koliinergiliste retseptoritega. Kuigi paliperidoon on tugev D<sub>2</sub>-antagonist, mis usutavasti leevendab skisofreenia positiivseid sümptomeid, põhjustab see vähem katelepsiit ja vähendab motoorseid funktsioone vähem kui traditsioonilised neuroleptikumid. Domineeriv tsentraalse serotoniini antagonism võib vähendada paliperidooni ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete põhjustamise tendentsi.

#### Kliiniline efektiivsus

##### *Skisofreenia akuutne ravi*

Paliperidooni efektiivsus skisofreenia akuutses ravis tõestati neljas lühiajalises (üks 9-nädalane ja kolm 13-nädalast), randomiseeritud, platseebokontrolliga, fikseeritud annusega topeltpimedas uuringus, milles uuriti akuutselt taasilmnevate sümptomitega täiskasvanud haiglapatsiente, kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Paliperidooni fikseeritud annuseid manustati 9-nädalases uuringus 1., 8. ja 36. päeval ning 13-nädalastes uuringutes lisaks 64. päeval. Täiendavaid suukaudseid antipsühhootilisi aineid skisofreenia akuutse ravi ajal paliperidooniga vaja ei olnud. Esmaseks tulemusnäitajaks määrati positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) üldskoori vähenemine; tulemused on näha alltoodud tabelis. PANSS on kinnitatud mitmeüksuselise nimekiri, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, korratute mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks. Funktsioneerimise hindamiseks kasutati isikliku ja sotsiaalse toimetuleku (PSP) skaalat. PSP on kinnitatud arsti hinnanguskaala, mis mõõdab isiklikku ja sotsiaalset funktsioneerimist neljas valdkonnas: sotsiaalselt kasulikud tegevused (töö ja õpingud), isiklikud ja sotsiaalsed suhted, enese eest hoolitsemine ning häirivad ja agressiivsed käitumised.

13-nädalases uuringus (n = 636), milles võrreldi kolme fikseeritud paliperidooni annust (esimene 150 mg süste deltalihasesse, millele järgnes kolm tuharalihasesse või deltalihasesse süstitud annust: kas 25 mg 4 nädala kohta, 100 mg 4 nädala kohta või 150 mg 4 nädala kohta) platseeboga, olid kõik kolm paliperidooni annust PANSS-i kogutulemuse paranemises platseebost üle. Selles uuringus näitasid ravirühmad, kelle annuseks oli 100 mg 4 nädala kohta ja 150 mg 4 nädala kohta, kuid mitte 25 mg 4 nädala kohta, PSP tulemustes platseebo suhtes statistilist üleolekut. Need tulemused toetavad

efektiivsust kogu ravi jooksul ja PANSS-i tulemuste paranemist; efektiivsust märgati juba 4. päeval ja 8. päevaks võis täheldada 25 mg ja 150 mg paliperidooni annuseid saanud rühmade olulist eraldumist platseebot manustanud rühmadest.

Teiste uuringute tulemused kasvatasid statistiliselt olulisi tulemusi paliperidooni kasuks, välja arvatud 50 mg annuse puhul ühes uuringus (vt alltoodud tabel).

Skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) kogutulemus – muutused lähteväärtusest lõpp-punktini – LOCF uuringute R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 ja R092670-PSY-3007 jaoks: esmase efektiivsuse analüüsikomplekt					
	Platseebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>					
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 160 86,8 (10,31)	n = 155 86,9 (11,99)		n = 161 86,2 (10,77)	n = 160 88,4 (11,70)
Keskmine muutus (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--	0,034		< 0,001	< 0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>					
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 132 92,4 (12,55)		n = 93 89,9 (10,78)	n = 94 90,1 (11,66)	n = 30 92,2 (11,72)
Keskmine muutus (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--		0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>					
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 125 90,7 (12,22)	n = 129 90,7 (12,25)	n = 128 91,2 (12,02)	n = 131 90,8 (11,70)	--
Keskmine muutus (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--	0,015	0,017	< 0,001	
<b>R092670-SCH-201</b>					
Keskmine lähteväärtus (SD)	n = 66 87,8 (13,90)		n = 63 88,0 (12,39)	n = 68 85,2 (11,09)	--
Keskmine muutus (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-väärtus (platseeboga võrreldes)	--		0,001	< 0,0001	

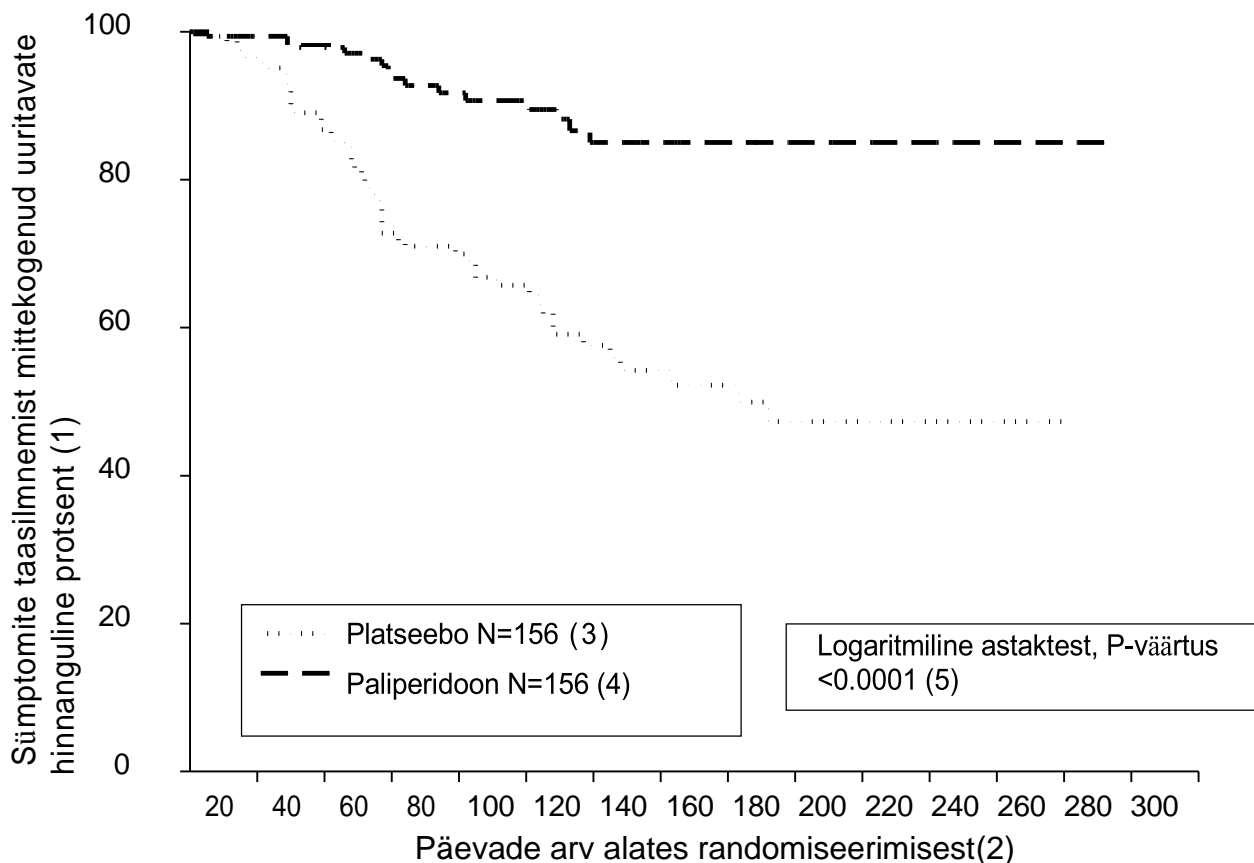
\* Uuringu R092670-PSY-3007 puhul manustati kõikide paliperidooni ravirühmade katsealustele 1. päeval 150 mg ravialustusannus, millele järgnes edaspidi määratud annus.

Märkus: tulemuse negatiivne muutus tähistab selle paranemist.

#### *Sümptomite üle kontrolli säilitamine ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamine*

Paliperidooni efektiivsus sümptomite kontrollimisel ja skisofreenia sümptomite taasilmnemise edasilükkamisel tõestati pikemaajalise, platseebot kontrolliga, paindlike annustega topeltpimedat uuringuga, mis hõlmas 849 täiskasvanud katsealust, kelle hulgas ei olnud eakaid ja kes vastasid skisofreenia DSM-IV kriteeriumitele. Uuring sisaldas 33-nädalast avatud akuutset ravi ja stabiliseerimisetappi, randomiseeritud, platseebot kontrolliga topeltpimedat uuringuga etappi sümptomite taasilmnemise jälgimiseks ja 52-nädalast avatud pikendusperioodi. Uuringus manustati igakuiselt paliperidooni 25, 50, 75 ja 100 mg annuseid; 75 mg annus oli lubatud vaid 52-nädalasel avatud pikendusperioodil. Katsealused said esialgu 9-nädalase üleminekuaja kestel paliperidooni paindlike annuseid (25...100 mg), millele järgnes 24-nädalane säilitusperiood, kus katsealuste PANSS-i tulemus pidi olema  $\leq 75$ . Annuste kohandamine oli lubatud ainult säilitusperioodi esimesel 12 nädalal. Kokku 410 stabiliseeritud patsienti jaotati juhuslikult paliperidooni (mediaanne kestus 171 päeva [vahemik päevast kuni 407 päevani]) või platseebot (mediaanne kestus 105 päeva [vahemik 8 päevast kuni 441 päevani]) manustajateks, kuni nad kogesid varieeruva pikkusega topeltpimedat uuringu etapis skisofreenia sümptomite taasilmnemist. Katse peatati varakult efektiivsuse huvides, kuna paliperidoonigaravitud patsientide puhul täheldati, et sümptomite taasilmnemise aeg on võrreldes platseebot manustanud patsientidega (riskitegur = 4,32; 95% CI: 2,4...7,7) oluliselt pikem ( $p < 0,0001$ , joonis 1).





**Joonis 1.** Kaplan-Meieri sümptomite taasilmnemisaja diagramm – vaheanalüüs (ravikavatsuse vaheanalüüsikomplekt)

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama paliperidooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta skisofreenia puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine ja jaotumine

Paliperidoonpalmitaat on paliperidooni palmitaatestrist eelravim. Paliperidoonpalmitaadi äärmiselt madala vees lahustuvuse tõttu lahustub see lihasesse süstimise järel aeglaselt, enne kui see paliperidooniks hüdrolüüsitakse ja suurde vereringesse imendub. Ühe lihasesse süstitud annuse järel tõusevad paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas järk-järgult, saavutades maksimaalsed vereplasma kontsentratsioonid mediaanselt 13 päevaga ( $T_{max}$ ). Toimeaine vabanemine algab juba 1. päeval ja kestab vähemalt 4 kuud.

Pärast ühekordsete annuste deltalihasesse süstimist (25...150 mg) täheldati keskmiselt 28% kõrgemat väärtust  $C_{max}$  kui tuharalihasesse süstimisel. Kaks esialgset deltalihasesse süstitavat annust (150 mg 1. päeval ja 100 mg 8. päeval) aitavad kiiresti ravikontsentratsioone saavutada. Paliperidooni vabanemise profiili ja annustamisrežiimi tulemuseks on stabiilsed ravikontsentratsioonid. Paliperidooni täielik toime pärast paliperidooni manustamist oli 25...150 mg annuste vahemikus annusega proportsioonis ja üle 50 mg annuste puhul väärtusega  $C_{max}$  ebaproportsionaalne. Paliperidooni 100 mg annuse keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe tasakaaluseisundis oli tuharalihasesse manustamisejärel 1,8 ning deltalihasesse manustamise järel 2,2. Paliperidooni mediaanne näiv poolväärtusaeg pärast Niapelfi manustamist 25...150 mg annuste vahemikus varieerus 25 päevast 49 päevani.

Paliperidoonpalmitaadi absoluutne biosaadavus paliperidooni manustamise järel on 100%.

Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist muutuvad (+)- ja (-)-paliperidooni enantiomeerid vastastikku, saavutades AUC (+) ja (-) suhte, mis on ligikaudu 1,6...1,8.

Ratseemilise paliperidooni seonduvus vereplasma proteiiniga on 74%.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Üks nädal pärast ühe suukaudse 1 mg kohese vabanemisega <sup>14</sup>C-paliperidooni annuse manustamist eritus 59% annusest muutumatul kujul uriini, mis näitas, et paliperidooni ei omastata ulatuslikult maksas. Umbes 80% manustatud radioaktiivsusest oli leitav uriinis ning 11% fekaalides. *In vivo* tuvastati neli ainevahetusrada, millest mitte ükski ei moodustanud rohkem kui 6,5% annusest: dealküülimine, hüdroksüülimine, dehüdrogeenimine ja bensisoksasooli lõhenemine. Kuigi *in vitro* uuringud pakkusid, et CYP2D6-1 ja CYP3A4-1 on paliperidooni ainevahetuses oma osa, ei ole *in vivo* tõendeid, et need isoensüümid mängiksid paliperidooni ainevahetuses olulist rolli. Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud pärast paliperidooni suukaudset manustamist paliperidooni näivas kliirensis CYP2D6 substraatide ulatuslike metaboliseerijate ja kehvade metaboliseerijate vahel mitte mingisugust tajutavat erinevust. Inimese maksa mikroosomide *in vitro* uuringud näitasid, et paliperidoon ei takista oluliselt ravimpreparaatide ainevahetust, mille metaboliseerijaks on tsütokroomi P450 isoensüümid, sh CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ja CYP3A5.

*In vitro* uuringud on näidanud, et paliperidoon on P-gp substraat ja kõrgete kontsentratsioonide juures P-gp nõrk inhibiitor. *In vivo* andmed puuduvad ja kliiniline asjakohasus on teadmata.

### Pikatoimelise paliperidoonpalmitaadi süste versus suukaudne toimeainet prolongeeritult vabastav paliperidoon

Niapelf on mõeldud paliperidooni vabanemiseks organismis kuu aja jooksul, samas kui toimeainet prolongeeritult vabastavat suukaudset paliperidooni manustatakse iga päev. Niapelfi alustusrežiim (150 mg/100 mg deltalihasesse 1. päeval/8. päeval) on mõeldud tasakaaluseisundis paliperidooni kontsentratsioonide kiireks saavutamiseks ravi alustamisel täiendavaid suukaudseid preparaate kasutamata.

Üldised plasma alustustasemed paliperidooni süste kasutamisel jäid 6...12 mg toimeainet prolongeeritult vabastava suukaudse paliperidooniga täheldatud toimevahemikku. Paliperidoonisüste alustusrežiimi kasutamine võimaldas patsientidel isegi minimaalse kontsentratsiooniga eelannuse päevadel (8. päev ja 36. päev) sellesse 6...12 mg toimeainet prolongeeritult vabastava suukaudse paliperidooni toimeaknasse jääda. Kahe ravimi vaheliste mediaansete farmakokineetiliste profiilide erinevuste tõttutuleks nende toodete farmakokineetiliste omaduste otsesel võrdlemisel ettevaatlik olla.

### Maksakahjustus

Maks ei metaboliseeri ulatuslikult paliperidooni. Kuigi paliperidooni ei uuritud maksakahjustusega patsientidel, ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul annuse kohandamine nõutav. Mõõduka maksakahjustusega katsealustel suukaudse paliperidooniga tehtud katses (Childi-Pugh' klass B) olid vabanenud paliperidooni kontsentratsioonid vereplasmas tervete katsealuste omadega sarnased. Paliperidooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel.

## Neerukahjustus

Ühe suukaudse 3 mg annusega toimeainet prolungeeritult vabastava paliperidooni tableti käitumist uuriti erinevate neerufunktsiooni astmetega katsealustel. Paliperidooni eritumine vähenes koos väheneva hinnangulise kreatiniini kliirensiga. Paliperidooni totaalne kliirens vähenes neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel keskmiselt 32% kerge (CrCl = 50 väärtusele < 80 ml/min), 64% mõõduka (CrCl = 30 väärtusele < 50 ml/min) ja 71% raske (CrCl = 10 väärtusele < 30 ml/min) neerukahjustuse korral, mis vastab toime keskmisele suurenemisele (AUC<sub>inf</sub>) 1,5, 2,6 ja 4,8 korda võrreldes tervete katsealuste vastavate väärtustega. Vastavalt piiratud arvule tähelepanekutele Niapelfi kasutamisel kerge neerukahjustusega katsealustel ja farmakokineetilistele simulatsioonidele on soovitatav annust vähendada (vt lõik 4.2).

## Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei leitud mingeid tõendeid vanusega seotud farmakokineetiliste muutuste kohta.

## Kehamassi indeks (KMI)/kehakaal

Paliperidoonpalmitaadiga tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud mõnevõrra madalamaid (10...20%) paliperidooni kontsentratsioone vereplasmas patsientidel, kes on ülekaalulised või rasvunud, võrreldes normaalkaalus patsientide kontsentratsioonidega (vt lõik 4.2).

## Rass

Suukaudse paliperidooniga tehtud uuringute andmete populatsiooni farmakokineetika analüüs ei ole tõestanud rassiga seotud erinevuste olemasolu paliperidooni farmakokineetilistes omadustes pärast paliperidoonisüste manustamist.

## Sugu

Meeste ja naiste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi.

## Suitsetamisstaatus

Vastavalt *in vitro* uuringutele, milles kasutati inimese maksaensüüme, ei ole paliperidoon CYP1A2 substraat ja seetõttu ei tohiks suitsetamine paliperidooni farmakokineetilistele omadustele mõju avaldada. Suitsetamise mõju paliperidooni farmakokineetikale paliperidooni süste kasutamisel ei ole uuritud. Suukaudsete toimeainet prolungeeritult vabastavate paliperidooni tablettidega tehtud uuringuteandmetel põhinev populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas suitsetajatel veidi madalamat paliperidooni toimet kui mittesuitsetajatel. Sellel erinevusel ei ole tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Lihasesse süstitava paliperidoonpalmitaadi (1 kord kuus manustatav ravimvorm) ja suukaudselt manustatava paliperidooni korduvate annustega mürgisuse uuringud rotil ja koeral demonstreerisid peamiselt farmakoloogilisi mõjusid, nagu liigne rahulikkus või prolaktiini vahendatud mõjud piimanäärmetele ja suguelunditele. Paliperidoonpalmitaadiga ravitud loomadel täheldati lihasesse süstimise kohal põletikulise reaktsiooni tekkimist. Mõnel juhul moodustus mädapaiseid.

Roti reproduktiivsuse uuringutes, milles kasutati suukaudset risperidooni, mis muutub rottidel ja inimestel ulatuslikult paliperidooniks, täheldati sünnikaalu ja järeltulija ellujäämist puudutavaid kõrvaltoimeid. Pärast paliperidoonpalmitaadi manustamist tiine roti lihasesse kõige kõrgema annuseni (160 mg/kg ööpäevas), mis vastab 4,1-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele, ei märgatud embrüotoksilisuse ega väärarengute esinemist. Teised dopamiini antagonistid on tiinetele loomadele manustamisel nende järglaste õppimisvõimele ja motoorsele arengule negatiivset mõju avaldanud.

Paliperidoonpalmitaat ja paliperidoon ei olnud genotoksilised. Suukaudse risperidooni kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel oli märgata ajuripatsi adenoomide (hiirel), pankrease endokriinsete adenoomide (rott) ja piimanäärme adenoomide (mõlemad liigid) esinemisjuhtude sagenemist. Hinnati lihasesse süstitud paliperidoonpalmitaadi kartsinogeenset potentsiaali rottidel. Emastel rottidel täheldati annuste 10, 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt olulist piimanäärme adenokartsinoomide esinemisjuhtude sagenemist. Isastel rottidel ilmnes annuste 30 ja 60 mg/kg kuus juures statistiliselt oluline piimanäärme adenoomide ja kartsinoomide esinemisjuhtude sagenemine; manustatud annused vastavad 1,2 ja 2,2-kordselt inimeste maksimaalse soovitatava annuse (150 mg) toimetasemele. Neid kasvajaid võib seostada prolungeeritud dopamiini D2-antagonismiga ja hüperprolaktineemiaga. Närilistel avastatud kasvajate tähtsus on inimestele avalduva riski seisukohast teadmata.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüsorbaat 20  
Makrogool  
Sidrunhappe monohüdraat (E330)  
Dinaatriumfosfaat  
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat  
Naatriumhüdroksiid (E524) (pH reguleerimiseks)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Süstel (tsükliline olefiini kopolümeer), millel on kolbkork, tagasivoolutakisti ja otsakork (bromobutüülkumm), ning 22G 1½-tolline turvanõel (0,72 mm x 38,1 mm) ja 23G 1-tolline turvanõel (0,64 mm x 25,4 mm).

Pakendi suurused:  
pakendis on 1 süstel ja 2 nõela.

Ravi alustuspakend:  
Igas pakendis on 1 Niapelf 150 mg pakend ja 1 Niapelf 100 mg pakend.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/006

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

PP. kuu AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISETINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

või

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

Ravimi trükitud infolehel peab olema märgitud konkreetse partii eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
*paliperidonum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 25 mg paliperidoonile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel  
2 nõela

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Niapelf 25 mg süstevedelik  
*paliperidonum*  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,25 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
*paliperidonum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 50 mg paliperidoonile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel

2 nõela

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Niapelf 50 mg süstevedelik  
*paliperidonum*  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 75 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
*paliperidonum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 75 mg paliperidoonile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel  
2 nõela

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 75 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Niapelf 75 mg süstevedelik  
*paliperidonum*  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,75 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon  
*paliperidonum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 100 mg paliperidoonile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel  
2 nõela

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Niapelf 100 mg süstevedelik  
*paliperidonum*  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 150 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon  
paliperidonum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 150 mg paliperidoonile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

1 süstel  
2 nõela

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Niapelf 150 mg süstevedelik  
*paliperidonum*  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1,5 ml

**6. MUU**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### RAVI ALUSTUSPAKEND VÄLINE MÄRGISTUS (SINISE RAAMIGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 100 mg  
Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon  
*paliperidonum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Niapelf 150 mg: Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 150 mg paliperidoonile.  
Niapelf 100 mg: Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 100 mg paliperidoonile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

Ravi alustamise pakend  
Igas pakendis on 2 süstlit:  
1 süstel 150 mg paliperidooniga ja 2 nõela  
1 süstel 100 mg paliperidooniga ja 2 nõela

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 150 mg  
Niapelf 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**PAPPKARP (150 mg SÜSTEL, KUULUB RAVI ALUSTAMISE PAKENDISSE - ILMASINISE RAAMITA)**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 150 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon  
*paliperidonum*

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 150 mg paliperidoonile.

## 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon.

1. ravipäev  
1 süstel  
2 nõela

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despi  
Barcelona  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 150 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**PAPPKARP (100 mg SÜSTEL, KUULUB RAVI ALUSTAMISE PAKENDISSE - ILMASINISE RAAMITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Niapelf 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon  
paliperidonum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab paliperidoonpalmitaati koguses, mis vastab 100 mg paliperidoonile.

### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20, makrogool, sidrunhappe monohüdraat (E330), dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid (E524), süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

8. ravipäev  
1 süstel  
2 nõela

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1795/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Niapelf 100 mg

## **A. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Niapelf 25 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon**  
**Niapelf 50 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon**  
**Niapelf 75 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon**  
**Niapelf 100 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon**  
**Niapelf 150 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon**

paliperidoon (*paliperidonum*)

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Niapelf ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Niapelfi kasutamist
3. Kuidas Niapelfi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Niapelfi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## 1. Mis ravim on Niapelf ja milleks seda kasutatakse

Niapelf sisaldab toimeainet paliperidooni, mis kuulub antipsühhootikumide ravimiklassi. Seda kasutatakse skisofreenia sümptomite säilitusravis täiskasvanud patsientidel, kes on stabiliseeritud paliperidooni või risperidooniga.

Kui teie haigus on varem allunud paliperidooniga või risperidooniga ravile ning teie sümptomid on kerged kuni mõõdukad, võib teie arst alustada ravi Niapelfiga ilma eelneva stabiliseerimiseta paliperidooni või risperidooni abil.

Skisofreenia on positiivsete ja negatiivsete sümptomitega haigus. Positiivne tähendab sümptomeid, mida tavaliselt ei esine. Näiteks võib skisofreeniat põdev inimene kuulda häält või näha asju, mida tegelikult ei ole olemas (hallutsinatsioonid), uskuda midagi, mis ei vasta tõe (illusioonid), või olla teiste suhtes ebatahtlikult kahtlustav. Negatiivne tähendab tavalise käitumise või tunnete puudumist. Näiteks võib skisofreeniat põdev inimene tunduda enesest tõmbununa ja ei pruugi emotsionaalselt üldse reageerida või on tal raskusi selgelt ja loogiliselt rääkimisega. Selle haiguse all kannatavad inimesed võivad ka tunda masendust, ärevust, süütunnet või pinget.

Paliperidoon aitab leevendada teie haiguse sümptomeid ning hoida ära nende kordumist.

## 2. Mida on vaja teada enne Niapelfi kasutamist

### Niapelfi ei tohi kasutada

- kui olete paliperidooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete mõne teise antipsühhootikumi, sh risperidooni nime kandva aine suhtes allergiline.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Niapelfi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.



Seda ravimit ei ole uuritud eakatel dementsust põdevatel patsientidel. Sellegipoolest võib eakatell dementsuse all kannatavatel patsientidel, keda ravitakse teiste sarnast tüüpi ravimitega, esineda suurem insuldi või surma risk (vt lõik 4, võimalikud kõrvaltoimed.)

Kõikidel ravimitel on kõrvaltoimed ja mõned selle ravimi kõrvaltoimetest võivad teiste meditsiiniliste seisundite sümptomeid halvendada. Seetõttu on oluline pidada oma arstiga nõu ükskõik millise alloleva seisundi suhtes, mis võivad selle ravimi kasutamise ajal halveneda:

- kui teil on Parkinsoni tõbi;
- kui teil on kunagi diagnoositud mõni seisund, mille sümptomite hulka kuuluvad kõrge kehatemperatuur ja lihasjäikus (tuntud ka kui maliigne neuroleptiline sündroom);
- kui olete kunagi kogunud keele või näo ebatavalist liikumist (tardiivne düskineesia);
- kui te teate, et teil on varem olnud madal vere valgeliblede tase (mille põhjuseks võis, kuid ei pruuginud olla teiste ravimite kasutamine);
- kui teil on diabeet või soodumus diabeedi tekkeks;
- kui teil on olnud rinnavähk või ajuripatsi kasvaja;
- kui teil esineb südamehaigus või saate südamehaiguse ravi, mistõttu teil on madala vererõhu tekkimise risk;
- kui teil on esinenud madalat vererõhku kiiresti seisma või istuma tõustes;
- kui teil on epilepsia;
- kui teil on mõni neeruprobleem;
- kui teil on mõni maksaprobleem;
- kui teil on pikaajaline ja/või valulik erektsioon;
- kui teil on probleeme kehasisese temperatuuri või ülekuumenemisega;
- kui hormoon prolaktiini tase teie veres on ebanormaalselt kõrge või kui teil on kasvaja, mis võib olla prolaktiini suhtes tundlik;
- kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud verehüübeid, kuna antipsühhootikume on seostatud verehüüvete tekkega.

Kui teil esineb mõni neist seisunditest, pidage nõu oma arstiga, kes võib teile määratud annust kohandada või teid mõnda aega jälgimise all hoida.

Kuna seda ravimit kasutatavatel patsientidel on väga harva esinenud teatud tüüpi vere valgevereliblede (mis on vajalikud infektsioonide vastu võitlemiseks) hulga ohtlikku vähenemist, on võimalik, et teie arst kontrollib teie veres valgeliblede arvu.

Isegi juhul kui te varem talusite suukaudset paliperidooni või risperidooni, võib harvadel juhtudel pärast paliperidooni süstet esineda allergilisi reaktsioone. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib lööve, kõriturse, sügelus või hingamisraskused, sest need nähud võivad viidata tõsisele allergilisele reaktsioonile.

See ravim võib põhjustada kehakaalu suurenemist. Oluline kehakaalu suurenemine võib olla teie tervisele kahjulik. Teie arst peab regulaarselt kontrollima teie kehakaalu.

Kuna seda ravimit võtvatel patsientidel on esinenud suhkurtõve teket või olemasoleva suhkurtõve halvendamist, peab teie arst teid kontrollima veresuhkru liigse tõusu nähtude suhtes. Olemasoleva suhkurtõvega patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida veresuhkru taset.

Kuna see ravim võib vähendada oksendamise tungi, on võimalik, et ravim varjab keha normaalset reaktsiooni mürgiste ainete sissevõtmisele või muudele meditsiinilistele seisunditele.

Silmaläätse hägususe (kae e katarakti) operatsiooni ajal võib juhtuda, et pupill (must ketas silma keskel) ei pruugi laieneda nii palju kui tarvis. Samuti võib juhtuda, et iiris (silma värviline osa) muutub operatsiooni ajal lõdvaks, mistõttu on võimalik silma vigastus. Kui teil on plaanis silmaoperatsioon, rääkige kindlasti silmaarstile, et te võtate seda ravimit.

### **Lapsed ja noorukid**

See ravim ei ole ette nähtud alla 18-aastaste raviks.

### **Muud ravimid ja Niapelf**

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui võtate seda ravimit koos karbamasepiiniga (epilepsiaavastane ja meeleolu stabiliseeriv ravim), siis võib olla nõutav muuta selle ravimi annust.

Kuna see ravim toimib peamiselt ajus, võib teiste ajus toimivate ravimite sekkumine põhjustada liigseid kõrvaltoimeid, nagu unisus või muud mõjud ajule (näiteks teised psühhiaatrilised ravimid, opioidid, antihistamiinikumid ja uinutid).

Kuna see ravim võib vererõhku alandada, tuleb selle ravimi kasutamisel koos teiste vererõhku alandavate ravimitega ettevaatlik olla.

See ravim võib vähendada Parkinsoni tõve ja rahutute jalgade sündroomi vastaste ravimite (nt levodopa) mõju.

See ravim võib põhjustada elektrokardiogrammi (EKG) häiret, mille korral võtab elektriimpulsi liikumine läbi südame teatud osa kaua aega (tuntud kui „QT pikenemine”). Teiste sama mõjuga ravimite hulka kuuluvad mõned südame rütmi normaliseerivad või infektsioone ravivad ravimid ja teised antipsühhootikumid.

Kui teil on soodumus krampide tekkeks, võib see ravim nende esinemisrisiki suurendada. Teiste sama mõjuga ravimite hulka kuuluvad mõned depressiooni või infektsioone ravivad ravimid ja teised antipsühhootikumid.

Ettevaatus on vajalik Niapelfi kasutamisel koos ravimitega, mis suurendavad kesknärvisüsteemi aktiivsust (psühhostimulandid, nagu metüülfenidaat).

### **Niapelf koos alkoholiga**

Vältige alkoholitarbimist.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Te ei tohi raseduse ajal seda ravimit kasutada, kui te ei ole oma arstiga nõu pidanud. Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud paliperidooni, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleb võtta ühendust arstiga.

See ravim võib kanduda rinnapiima kaudu emalt lapsele ja last kahjustada. Seega ei tohi te selle ravimi kasutamise ajal imetada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Selle ravimi kasutamise ajal võib esineda pearinglust, ülisuurt väsimust ja nägemisprobleeme (vt lõik 4). Seda tuleb arvestada täielikku tähelepanu nõudvates olukordades, nt autoga sõites või masinaid käsitsedes.

### **Niapelf sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 3. Kuidas Niapelfi kasutada

Seda ravimit manustab arst või mõni teine tervishoiutöötaja. Teie arst annab teile teada, millal te peate saama järgmise süste. Tähtis on planeeritud annust mitte vahele jätta. Kui te ei saa arsti juurde minna, helistage talle kindlasti kohe ja määrake niipea kui võimalik uus visiidi aeg.

Selle ravimi esimene (150 mg) ja teine (100 mg) süste tehakse teile käsivarde ligikaudu ühenädalase vahega. Seejärel saate süsteid üks kord kuus (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) kas käsivarde või tuharalihasesse.

Kui arst viib teid risperidooni pikatoimelistelt süstetelt üle sellele ravimile, saate te esimese selle ravimi süste (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) käsivarde või tuharalihasesse kuupäeval, kui pidi toimuma järgmine süste. Seejärel saate süsteid üks kord kuus (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) kas käsivarde või tuharalihasesse.

Raviskeemile vastaval igakuisel süstimisel võib teie arst sõltuvalt sümptomitest teile manustatava ravimi kogust ühe annusetaseme võrra suurendada või vähendada.

#### Neeruprobleemidega patsiendid

Arst kohandab teie ravimiannust sõltuvalt teie neerufunktsioonist. Kui teil on kergeid neeruprobleeme, võib arst teile manustada väiksema annuse. Kui teil on mõõdukaid kuni raskeid neeruprobleeme, siis ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Eakad

Kui teie neerufunktsioon on vähenenud, vähendab arst teie ravimi annust.

#### **Kui teile manustatakse Niapelfi rohkem, kui ette nähtud**

Ravimit manustatakse meditsiinilise järelevalve all ja seetõttu on vähetõenäoline, et saate seda üleliia.

Patsientidel, kellele on manustatud liiga palju paliperidooni, võivad esineda järgmised sümptomid: uimasus või liigne rahulikkus, südame kiire löögisagedus, madal vererõhk, ebatavaline elektrokardiogramm (südametöö elektriline üleskirjutus) või näo, keha, käte või jalgade aeglane või ebatavaline liikumine.

#### **Kui te lõpetate Niapelfi kasutamise**

Kui lõpetate süstete saamise, ravimi mõju kaob. Te ei tohi arsti loata ravimi manustamist lõpetada, kuna sümptomid võivad tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Rääkige otsekohe oma arstile:**

- kui teil on veenides, eriti jalaveenides, verehüübed (sümptomite hulka kuuluvad jala turse, valu ja punetus), mis võivad piki veresooni liikuda kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja hingamisraskust. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi.
- kui teil on dementsus ja teil tekib äkki vaimse seisundi muutus või näo, käte või jalgade äkiline nõrkus või tuimus (eriti ühel kehapoolel) või ebaselge kõne, isegi kui see kestab lühikest aega. Need võivad olla insuldi nähud.
- kui teil tekib palavik, lihasjäikus, higistamine või teadvuse vähenemine (häire, mida nimetatakse maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks). Võimalik, et vajate otsekohe arstiabi.
- kui te olete mees ja teil tekib pikaajaline või valulik erektsioon. Seda nimetatakse priapismiks. Võimalik, et vajate otsekohe arstiabi.

- kui teil tekivad keele, suu ja näo tahtmatud rütmilised liigutused. Vajalik võib olla paliperidooniga ravi lõpetada.
- kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, mida iseloomustavad palavik, suu, näo, huule või keele paistetused, hingeldus, sügelus, nahalööve ja mõnikord vererõhu langus (mis moodustavad kokku anafülaktilise reaktsiooni). Isegi juhul kui te varem talusite suukaudset risperidooni või suukaudset paliperidooni, võib harvadel juhtudel pärast paliperidooni süste saamist tekkida allergiline reaktsioon.
- kui teil on tulemas plaaniline silmaoperatsioon, rääkige kindlasti oma arstile, et te kasutate seda ravimit. Silma hallkae (katarakti) operatsiooni ajal võib silmaiiris (silma värviline osa) muutuda lõdvaks (seda nimetatakse lõdva iirise sündroomiks), mis võib põhjustada silmakahjustusi.
- kui teil on teadaolevalt veres ohtlikult vähe teatud tüüpi valgeid vereliblesid, mida on tarvis infektsioonide vastu võitlemiseks.

Teil võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid:

### **Väga sagedased kõrvaltoimed: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st**

- raskused uinumisel või une säilitamisel.

### **Sagedased kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st**

- tavalised külmetuse sümptomid, kuseteede infektsioon, tunne, nagu oleksite gripis;
- paliperidoon võib suurendada teie veres hormoon prolaktiini taset (nähtav vereanalüüsis); millega võivad, kuid ei pruugi kaasneda teatud sümptomid. Kui teil esinevad kõrgest prolaktiinitasemest tingitud sümptomid, siis võivad nendeks olla (meestel) rinnanäärmete turse, erektsiooni saavutamise või säilitamise raskused, muud seksuaalfunktsiooni häired; (naistel) ebamugavustunne rinnanäärmetes, piimaeritus rindadest, menstruatsiooni vahelejäämine või muud menstruaaltsükli probleemid;
- veresuhkru kõrge tase, kehakaalu tõus, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine;
- ärrituvus, masendus, ärevus;
- parkinsonism: selle seisundi korral võivad esineda aeglased või takistatud liigutused, kangus- või jäikustunne lihastes (mis muudab teie liigutused ebaühtlasteks) ning mõnikord ka tunne, et liigutuse sooritamiseks on vajalik nõ üles soojeneda ning siis liigutust korrata. Muud parkinsonismi nähud on aeglane lohisev kõnnak, treemor rahuolekus, suurenenud süljeeritus ja/või süljevool, näo ilmekuse kadu.
- rahutus, unisus või vähenenud tähelepanelikkus;
- düstoonia: see on seisund, mille korral teil esinevad aeglased või püsivad tahtmatud lihaskokkutõmbed. See võib haarata mistahes kehaosa (ning põhjustada ebanormaalselt kehahoiakut), kuid tihti haarab düstoonia näolihaseid, sh põhjustades silmade, suu, keele või lõua ebanormaalseid liigutusi.
- pearinglus;
- düskineesia: see on seisund, mille korral esinevad tahtmatud lihasliigutused, nt korduvad, spastilised või väänlevad liigutused või tõmbused.
- treemor (rappumine);
- peavalu;
- kiire südame löögisagedus;
- kõrge vererõhk;
- köha, ninakinnisus;
- kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, seedehäire, suukuivus, hambavalu;
- transaminaaside aktiivsuse suurenemine veres;
- luu- või lihasevalu, seljavalu, liigesevalu;
- menstruatsioonide ärajäämine;
- palavik, nõrkus, kurnatus (väsimus);
- süstekoha reaktsioon, sh sügelus, valu või turse;

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st**

- kopsupõletik, rindkere infektsioon (bronhiit), hingamisteede infektsioon, põskkoobaste infektsioon, kusepõie infektsioon, kõrvainfektsioon, küünte seeninfektsioon, tonsilliit, nahainfektsioon;
- vere valgeliblede hulga vähenemine, teatud tüüpi vere valgeliblede (mis aitavad teid kaitsta nakkuste eest) arvu vähenemine, aneemia;
- allergiline reaktsioon;
- suhkurtõbi või suhkurtõve halvenemine, insuliini taseme tõus veres (see hormoon kontrollib veresuhkru taset);
- suurenenud söögiisu;
- isukaotus, mis viib alatoitumuse ja madala kehakaaluni;
- triglütseriidide (vererasvad) kõrge tase, kolesterooli taseme tõus veres;
- unehäired, kõrgenenud meeleolu (mania), vähenenud suguiha, närvilisus, hirmuunenäod;
- tardivne düskineesia (näo, keele või muude kehaosade kontrollile allumatud tõmblevad või hüplevad liigutused). Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil tekivad keele, suu või näo tahtmatud rütmilised liigutused. Sel juhul tuleb võibolla lõpetada ravi selle ravimiga.
- minestamine, ärritav vajadus liigutada oma kehaosaid, pearinglus püsti tõusmisel, tähelepanuhäired, kõnetakistus, maitsetundlikkuse muutused või kaotus, naha valu- ja puuetundlikkuse vähenemine, surin, torkimis- või tuimustunne nahal;
- hägune nägemine, silmainfektsioon või punetav silm, kuivsilmsus;
- pöörlemistunne (peapööritus), helin kõrvus, kõrvavalu;
- elektrilise impulsi ülekande katkestused südame ülemise ja alumise poole vahel, südame erutusjuhtehäired, südame QT-intervallide pikenemine, kiire südame töö püsti tõusmisel, aeglane südame löögisagedus, kõrvalekalded, mis tulevad esile südame töö elektrilisel registreerimisel (elektrokardiogramm ehk EKG), laperdav tunne rindkeres või südamepekslemine (palpitatsioonid);
- madal vererõhk, vererõhu langus püsti tõusmisel (seetõttu võivad mõned seda ravimit kasutavad inimesed kiirel istuma või püsti tõusmisel tunda minestustunnet või pearinglust või kaotada teadvuse);
- hingeldus, kurguvalu, ninaverejooks;
- ebamugavustunne kõhus, mao või soolte infektsioon, neelamisraskus, suukuivus;
- liigsed kõhugaasid;
- GGT tõus (maksaensüüm, mida nimetatakse gammaglutamüültransferaasiks) veres, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nõgestõbi ehk urtikaaria, sügelus, lööve, juuste väljalangemine, ekseem, kuiv nahk, nahapunetus, akne, nahaalune abstsess;
- KFK (kreatiinfosfokinaasi) aktiivsuse suurenemine veres (see ensüüm vabaneb mõnikord verre lihaskoe kärbumisel);
- lihastõmbelused, liigesejäikus, lihasnõrkus;
- uriinipidamatus (inkontinentsus), sage urineerimine, valu urineerimisel;
- erektsioonihäired, ejakulatsioonihäire, vahelejäänud menstruatsioonid või probleemid menstruatsioonitsükliga (naistel), rinnanäärmete arenemine meestel, seksuaalfunktsiooni häired, valu rinnanäärmes, piima eritumine rindadest;
- näo, suu, silmade või huulte turse, käte, jalgade või keha turse;
- kehatemperatuuri tõus;
- kõnnaku muutused;
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne;
- naha kõvastumine;
- kukkumine.

### **Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st**

- silmainfektsioon;
- nahapõletik, mis on põhjustatud lestade poolt, ketendav sügelev peanahk või nahk;
- eosinofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled) arvu tõus veres;
- vereliistakute (vererakud, mis aitavad peatada verejooksu) arvu vähenemine;
- pea kõigutamine;

- uriini kogust kontrolliva hormooni liigne nõristus;
- suhkur uriinis;
- ravimata suhkurtõve eluohtlikud tüsistused;
- madal veresuhkru tase;
- liigne vee joomine;
- liikumatus, reaktsiooni puudumine ärkvelolekus (katatoonia);
- segasus;
- unes kõndimine;
- emotsioonide puudumine;
- võimetus saavutada orgasmi;
- maligne neuroleptiline sündroom (segasus, vähenenud teadvusetase või teadvusekaotus, kõrgepalavik ja tugev lihasjäikus), ajuveresoonkonna probleemid, sh aju verevarustuse järsk lakkamine (insult või miniinsult), ärritustele mitte vastamine, teadvusekaotus, teadvusetaseme langus, krambid (tõmblused), tasakaaluhäire;
- koordinatsioonihäired;
- glaukoom (silma siserõhu tõus);
- probleemid silmade liigutamisel, silmade pööritlemine, silmade ülitundlikkus valguse suhtes, suurenenud pisaravool, silmade punetus;
- kodade virvendus (südame rütmihäire), ebaregulaarne südame löögisagedus;
- verehüübe kopsus, mis põhjustab valu rinnus ja hingamisraskust. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi;
- verehüübed veenides, eriti jalaveenides (sümptomite hulka kuuluvad jala turse, valu ja punetus). Kui märkate mõnda neist sümptomitest, otsige otsekohe arstiabi.
- Õhetus;
- hingamisraskused une ajal (uneapnoe);
- kopsude kongestioon, hingamisteede kongestioon;
- räginald kopsus, vilisev hingamine;
- kõhunäärme põletik, keele turse, roojapidamatus, väga kõva väljaheide;
- soolteummistus;
- huulelõhed;
- ravimist tingitud lööve nahal, nahapaksendid, kõõm;
- lihaskiudude kärbumine ja valu lihastes (rabdomüolüüs);
- liigeste turse;
- võimetus urineerida;
- ebamugavustunne rinnanäärmes, rinnanäärmete paisumine;
- eritis tupest;
- priapism (kauakestev peenise erektsioon, mis võib vajada kirurgilist ravi);
- väga madal kehatemperatuur, külmavärinad, janutunne;
- ravimi ärajätu sümptomid;
- süstekoha infektsioonist tingitud mäda kogumid, naha süvainfektsioon, tsüst süstekohas, verevalum süstekohas.

### **Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel**

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mis on organismile vajalikud infektsioonidega võitlemiseks, ohtlikult vähenenud arv veres;
- raske allergiline reaktsioon, millele on iseloomulikud palavik, suu, näo, huulte või keele turse, hingeldus, sügelus, nahalööve ja mõnikord vererõhu langus;
- ohtlikult rohke veejoomine;
- unega seotud söömishäire;
- ravimata suhkurtõve tõttu tekkinud kooma;
- vähenenud hapnikuvarustus teatud kehaosades (mille põhjuseks on verevarustuse häired);
- kiire ja pindmine hingamine, kopsupõletik, mille põhjuseks on hingamisteedesse sattunud toiduosad, häälekahjustused;
- soolestiku lihaskiudude aeglustumine, mille tagajärjel võib kujuneda soolteummistus;

- naha ja silmavalgete muutumine kollaseks (ikterus);
- raske või eluohtlik lööve koos villide tekkimise ja naha irdumisega, mis võib alata suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas ja ümbruses ning levida edasi teistesse kehapiirkondadesse (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- tõsine allergiline reaktsioon koos tursega, mis võib haarata kõri ning põhjustada hingamisraskust;
- naha värvuse muutused;
- ebanormaalne kehahoiak;
- vastsündinutel, kelle ema on raseduse jooksul kasutanud paliperidooni, võib esineda ravimi kõrvaltoimeid ja/või ärajätusümptomeid nagu ärrituvus, aeglased või püsivad lihaskokkutõmbed, värisemine, unisus, hingamisraskus või raskused toitmisel;
- kehatemperatuuri langus;
- naharakkude kärbumine süstekohal ja haavand süstekohal.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Niapelfi säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Niapelf sisaldab**

Toimeaine on paliperidoon.

Üks Niapelf 25 mg süstel sisaldab 39 mg paliperidoonpalmitaati.

Üks Niapelf 50 mg süstel sisaldab 78 mg paliperidoonpalmitaati.

Üks Niapelf 75 mg süstel sisaldab 117 mg paliperidoonpalmitaati.

Üks Niapelf 100 mg süstel sisaldab 156 mg paliperidoonpalmitaati.

Üks Niapelf 150 mg süstel sisaldab 234 mg paliperidoonpalmitaati.

Teised koostisosad on:

polüsorbaat 20

makrogool

sidrunhappe monohüdraat (E330)

dinaatriumfosfaat

naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat

naatriumhüdrosiid (E524) (pH reguleerimiseks)

süstevesi

#### **Kuidas Niapelf välja näeb ja pakendi sisu**

Niapelf on valge või hallikasvalge toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon süstlis.

Igas pakendis on 1 süstel ja 2 nõela.

Ravi alustuspakend:

Iga pakend sisaldab ühte Niapelf 150 mg pakendit ja ühte Niapelf 100 mg pakendit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.  
Müügiloa hoidja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel.:+43 2236 320038



**España**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Tel: +34 93 475 96 00

**France**

Neuraxpharm France

Tél: +33 1.53.62.42.90

**Hrvatska**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

T +34 93 602 24 21

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd.

Tel: +353 1 428 7777

**Ísland**

Neuraxpharm Sweden AB

Sími: +46 (0)8 30 91 41

(Svíþjóð)

**Italia**

Neuraxpharm Italy S.p.A.

Tel: +39 0736 980619

**Κύπρος**

Brain Therapeutics IKE

Τηλ: +302109931458

**Latvija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

**Polska**

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.

Tel.: +48 783 423 453

**Portugal**

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda

Tel: +351 910 259 536

**România**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

**Slovenija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

T +34 93 475 96 00

**Slovenská republika**

Neuraxpharm Slovakia a.s.

Tel: +421 255 425 562

**Suomi/Finland**

Neuraxpharm Sweden AB

Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41

(Ruotsi/Sverige)

**Sverige**

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +46 (0)8 30 91 41

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Neuraxpharm Ireland Ltd.

Tel: +353 1 428 7777

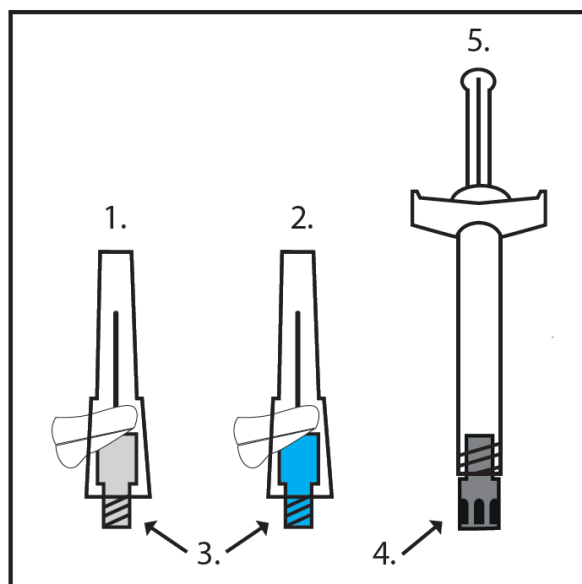
**Infoleht on viimati uuendatud {MM/YYYY}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele, kes peavad sellele lisaks lugema ka täielikku teavet ravimi kohta (ravimi omaduste kokkuvõtet).**

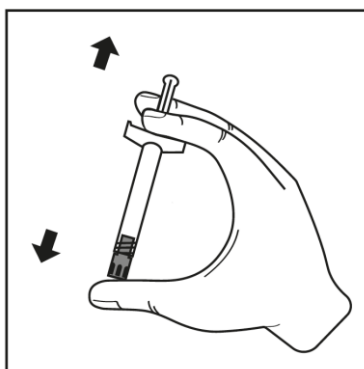
Süstesuspensioon on ainult ühekordseks kasutamiseks. See tuleb enne manustamist üle vaadata, veendumaks, et selles ei ole võõrkehi. Kui süstlis on näha võõrkehi, ärge seda kasutage.

Pakett sisaldab süstlit ja 2 turvanõela (üht 1½-tollist nõela suurusega 22 [38,1 mm x 0,72 mm] ning üht 1-tollist nõela suurusega 23 [25,4 mm x 0,64 mm]) lihasesse süstimiseks. Niapelf on saadaval ka ravi alustuspakendina, mis sisaldab kaht süstlit (150 mg + 100 mg) ja kaht täiendavat turvanõela.



- A 22G x 1½" (hall ots)
- B 23G x 1" (sinine ots)
- C Süstel
- D Ots
- E Otsakork

1. Raputage süstalt intensiivselt vähemalt 10 sekundit, et tagada suspensiooni homogeensus.



2. Valige sobiv nõel.

Niapelfi esimene, algannus (150 mg) manustatakse päeval 1 DELTALIHASESSE, kasutades nõela, mis on ette nähtud DELTALIHASESSE süstimiseks. Niapelfi teine annus (100 mg) tuleb manustada üks nädal hiljem (päeval 8), samuti DELTALIHASESSE, kasutades nõela, mis on ette nähtud DELTALIHASESSE süstimiseks.

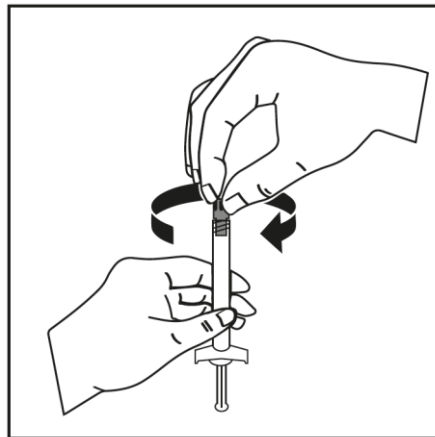
Kui patsient viiakse risperidooni pikatoimelistelt süstetelt üle Niapelfiga ravile, tuleb Niapelfi esimene süste (annusevahemikus 25 mg kuni 150 mg) manustada sel ajal, kui tuleks teha järgmine risperidooni süste, kas DELTA- või TUHARALIHASESSE, kasutades manustamiskohale vastavat nõela.

Seejärel tuleb igakuised säilitusannuse süsted teostada kas DELTA- või TUHARALIHASESSE, kasutades manustamiskohale vastavat nõela.

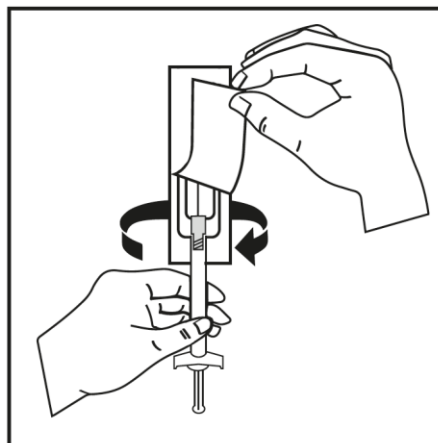
DELTALIHASESSE süstimiseks kasutage 1-tollist nõela suurusega **23** (25,4 mm x 0,64 mm) (**sinist** värvi otsaga nõel), juhul kui patsient kaalub < 90 kg; kui patsiendi kaal on  $\geq$  90 kg, kasutage 1½-tollist nõela suurusega **22** (38,1 mm x 0,72 mm) (**halli** värvi otsaga nõel).

TUHARALIHASESSE süstimisel kasutage 1½-tollist nõela suurusega **22** (38,1 mm x 0,72 mm) (**halli** värvi otsaga nõel).

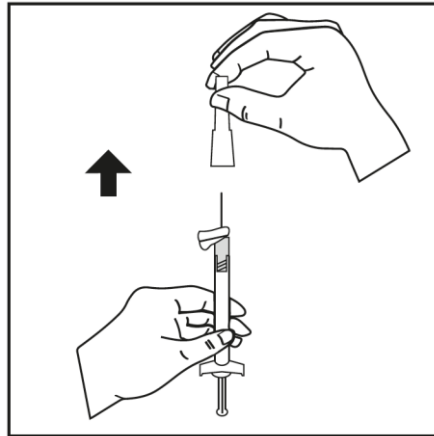
3. Hoidke süstalt suunaga üles ja eemaldage kummist otsakork keerava liigutusega.



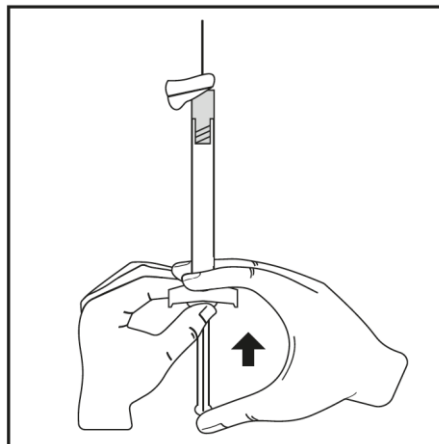
4. Tõmmake turvanõela tasku poolenisti lahti. Haarake nõela kattest, kasutades lahtitõmmatavat taskut. Kinnitage turvanõel süstla Luer-ühenduse külge kerge päripäeva keerava liigutusega.



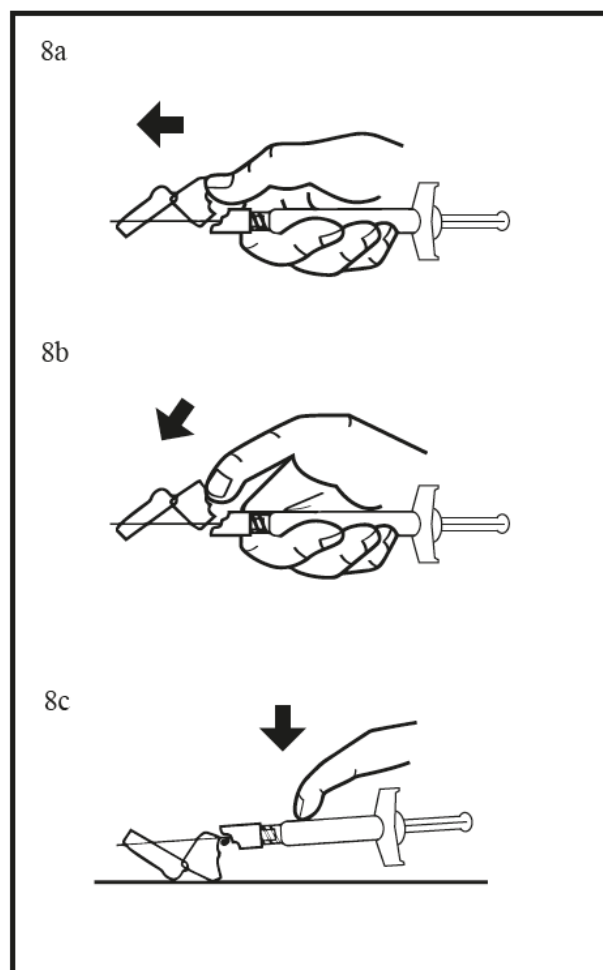
5. Tõmmake nõela kate otse nõelalt ära. Ärge keerake katet, kuna nõel võib süstla küljest lahti tulla.



6. Viige kinnitatud nõelaga süstal püstisesse asendisse, et sellest õhk välja lasta. Laske õhk süstlast välja, lükates kolvivart ettevaatlikult edasi.



7. Süstige kogu süstla sisu aeglaselt, sügavale, kas patsiendi deltalihasesse või tuharalihasesse. **Ärge manustage ravimit veresoonde ega naha alla.**
8. Pärast süstimist kasutage ühe käe põialt või sõrme (8a, 8b) või lamedat pinda (8c) nõela kaitsesüsteemi aktiveerimiseks. Süsteem on täielikult aktiivne, kui kostub klõpsatus. Visake süstal koos nõelaga ära nii nagu ette nähtud.



Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.