

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 25 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 50 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

25 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 25 mg палиперидон (paliperidone).

50 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 50 mg палиперидон (paliperidone).

75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 75 mg палиперидон (paliperidone).

100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 100 mg палиперидон (paliperidone).

150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 150 mg палиперидон (paliperidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Бяла до почти бяла суспензия. Суспензията е с неутрално рН (приблизително 7,0).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Niapelf е показан за поддържащо лечение на шизофрения при възрастни пациенти, стабилизирани с палиперидон или рисперидон.

При избрани възрастни пациенти с шизофрения и предходно повлияване от перорален палиперидон или рисперидон, Niapelf може да се използва без предварително стабилизиране с перорално лечение, ако психотичните симптоми са леки до умерени и е необходимо дългодействащо инжекционно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се лечението с палиперидон да се започне с доза от 150 mg на ден 1-ви от лечението и 100 mg една седмица по-късно (ден 8-ми), като и двете дози се прилагат в делтоидния мускул, за да се достигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2). Третата доза трябва да се приложи един месец след втората начална доза. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 75 mg; някои пациенти могат да имат полза от по-ниски или по-високи дози в рамките на препоръчителния диапазон от 25 до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността. При пациенти с наднормено тегло или затлъстяване може да са необходими дози във високия диапазон (вж. точка 5.2). След втората от началните дози, месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул.

Коригирането на поддържащата доза може да се извършва месечно. При коригиране на дозата трябва да се вземат предвид характеристиките на удължено освобождаване на Niapelf (вж. точка 5.2), тъй като пълният ефект на поддържащите дози може да не се прояви в продължение на няколко месеца.

Преминаване от перорален палиперидон с удължено освобождаване или перорален рисперидон към Niapelf

Лечението с Niapelf трябва да се започне съгласно описанието в началото на точка 4.2 по-горе. По време на поддържащото лечение с месечни дози Niapelf при пациентите, стабилизирани преди това на различни дози палиперидон таблетки с удължено освобождаване, може да се постигне сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние чрез инжекция. Поддържащите дози Niapelf, необходими за постигане на сходна експозиция в стационарно състояние, са показани както следва:

Дози палиперидон таблетки с удължено освобождаване и Niapelf, необходими за постигане на сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние по време на поддържащото лечение	
Предшестваща доза палиперидон таблетки с удължено освобождаване	Niapelf инжекция
3 mg дневно	25-50 mg месечно
6 mg дневно	75 mg месечно
9 mg дневно	100 mg месечно
12 mg дневно	150 mg месечно

Предшестващите перорален палиперидон или перорален рисперидон могат да се спрат по време на започване на лечението с Niapelf. При някои пациенти постепенното спиране може да е от полза. Някои пациенти, които преминават от по-високи перорални дози палиперидон (напр. 9-12 mg дневно) към инжекции Niapelf в седалищния мускул, могат да имат по-ниска плазмена експозиция през първите 6 месеца след преминаването. Ето защо като алтернатива може да се обмисли прилагане на инжекциите в делтоидния мускул през първите 6 месеца.

Преминаване от дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение към Niapelf

При преминаване на пациентите от дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение започнете лечението с Niapelf вместо следващата планирана инжекция. Приложението на Niapelf след това трябва да се продължи на месечни интервали. Едноседмичната начална схема на прилагане, включваща интрамускулно инжекционно приложение (ден 1-ви, съответно ден 8-ми), както е описано в точка 4.2 по-горе, не е необходима. При пациентите, стабилизирани преди това на различни дози дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение, може да се постигне сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние по време на поддържащо лечение с месечни дози Niapelf, както следва:

Дози дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение и Niapelf, необходими за постигане на сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние	
Предшестваща доза дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение	Niapelf инжекция
25 mg всеки 2 седмици	50 mg месечно
37,5 mg всеки 2 седмици	75 mg месечно
50 mg всеки 2 седмици	100 mg месечно

Спирането на антипсихотичните лекарствени продукти трябва да бъде в съответствие с подходящата информация за предписване. Ако се прекрати лечението с Niapelf, трябва да се вземат предвид характеристиките на удълженото му освобождаване. Периодично трябва да се преоценява необходимостта от продължаване приема на лекарствени продукти за лечение на екстрапирамидни симптоми (ЕПС).

Пропуснати дози

За да се избегне пропускане на дози

Препоръчва се втората начална доза Niapelf да се приложи една седмица след първата доза. За да се избегне пропускане на доза, втората доза може да се приложи на пациентите 4 дни преди или след едноседмичния (ден 8-ми) времеви интервал. Препоръчва се също така третата и следващите инжекции да се прилагат всеки месец след началната схема. За да се избегне пропускане на месечната доза, на пациентите могат да се прилагат инжекции до 7 дни преди или след времето за месечна инжекция.

Ако се пропусне планираната дата за втората инжекция Niapelf (ден 8-ми $\pm$ 4 дни), препоръчителното повторно започване на лечението зависи от продължителността на периода, който е изтекъл след първата инжекция на пациента.

Пропусната втора начална доза (< 4 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали по-малко от 4 седмици след първата инжекция, тогава на пациента трябва да се постави втората инжекция от 100 mg в делтоидния мускул възможно най-скоро. Третата инжекция Niapelf от 75 mg трябва да се приложи или в делтоидния, или в седалищния мускул 5 седмици след първата инжекция (независимо от времето на поставяне на втората инжекция). След това трябва да се спазва нормалният месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната втора начална доза (4–7 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали 4 до 7 седмици след първата инжекция Niapelf, възобновете лечението с две инжекции от 100 mg по следния начин:

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро,
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно,
3. възобновяване след това на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната втора начална доза (> 7 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали повече от 7 седмици след първата инжекция Niapelf, започнете лечението, както е описано по-горе като за първоначално препоръчано започване на Niapelf.

Пропуснати месечни поддържащи дози (1 месец до 6 седмици)

След започване на лечението препоръчителният цикъл инжекции Niapelf е месечен. Ако са изминали по-малко от 6 седмици след последната инжекция, тогава възможно най-скоро трябва да се приложи предхождащата стабилизираща доза, последвана от инжекциите на месечни интервали.

Пропусната месечна поддържаща доза (> 6 седмици до 6 месеца)

Ако са изминали повече от 6 седмици след последната инжекция Niapelf, се препоръчва следното:

За пациенти, стабилизирани с дози от 25 до 100 mg

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро със същата доза, на която пациентът е бил стабилизирани преди това
2. друга инжекция в делтоидния мускул (със същата доза) една седмица по-късно (ден 8-ми)
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността

За пациенти, стабилизирани със 150 mg

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро с доза 100 mg
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно (ден 8-ми) с доза 100 mg
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността

Пропусната месечна поддържаща доза (> 6 месеца)

Ако са изминали повече от 6 месеца след последната инжекция Niapelf, започнете лечението, както е описано по-горе за първоначално препоръчително започване на Niapelf.

Специални популации

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти в старческа възраст > 65 години не са установени. По принцип препоръчителната доза палиперидон за пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция е същата като тази за по-млади възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Тъй като при пациентите в старческа възраст обаче бъбречната функция може да е намалена, може да е необходимо коригиране на дозата (вж. „Бъбречно увреждане“ по-долу относно препоръките при пациенти с бъбречно увреждане).

Бъбречно увреждане

Палиперидон не е систематично проучван при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min) се препоръчва започване на палиперидон с доза от 100 mg на ден 1-ви и 75 mg една седмица по-късно, като и двете дози се прилагат в делтоидния мускул. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 50 mg с диапазон от 25 до 100 mg според поносимостта на пациента и/или ефикасността.

Палиперидон не се препоръчва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининовклирънс < 50 ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане въз основа на опита с перорален палиперидон. Тъй като не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с тежко чернодробно увреждане, при тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на палиперидон при деца и юноши < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Niapelf е предназначен само за интрамускулно приложение. Не трябва да се прилага по друг начин. Трябва да се инжектира бавно, дълбоко в делтоидния или седалищния мускул. Всяка

инжекция трябва да се поставя от медицински специалист. Трябва да се прилага като единична инжекция. Дозата не трябва да се прилага разделена на отделни инжекции.

Всяка от началните дози на ден 1-ви и ден 8-ми трябва да се приложи в делтоидния мускул, за да се постигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2). След втората начална доза месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул. Преминването от седалищния към делтоидния мускул (и обратното) трябва да се обмисли в случай на болка на мястото на инжектиране, ако дискомфортът на мястото на инжектиране не се понася добре (вж. точка 4.8). Препоръчва се също така редуване на лявата и дясната страна (вж. по-долу).

За указания относно употребата и работата с Niapelf вижте листовката за пациента (информация, предназначена за медицински или здравни специалисти).

Приложение в делтоидния мускул

Препоръчителният размер игла за прилагане на началните и поддържащите дози палиперидон в делтоидния мускул се определя от теглото на пациента. При пациентите ≥ 90 kg се препоръчва 1½-инчовата игла 22G (38,1 mm x 0,72 mm). При пациентите < 90 kg се препоръчва 1-инчовата игла 23G (25,4 mm x 0,64 mm). Инжекциите в делтоидния мускул трябва да се редуват между двата делтоидни мускула.

Приложение в седалищния мускул

Препоръчителният размер игла за приложение на поддържащите дози палиперидон в седалищния мускул е 1½ инча, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Приложението трябва да се извърши в горния външен квадрант на седалищната област. Инжекциите в седалищния мускул трябва да се редуват между двата седалищни мускула.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към рисперидон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при пациенти в остро ажитирано или тежко психотично състояние

Палиперидон не трябва да се използва за лечение на остри състояния на ажитация или тежки психотични състояния, когато се налага незабавен контрол на симптомите.

QT интервал

Трябва да се внимава, когато палиперидон се предписва на пациенти с известно сърдечносъдово заболяване или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, както и при съпътстващо приложение с други лекарствени продукти, за които се смята, че водят до удължаване на QT интервала.

Невролептичен малигнен синдром

Съобщавани са случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, промени в съзнанието и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа, при прием на палиперидон. Допълнителните клинични признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра

бъбречна недостатъчност. Ако някой пациент развие признаци или симптоми, които са показателни за НМС, палиперидон трябва да бъде спрян.

Тардивна дискинезия/екстрапирамидни симптоми

Лекарствените продукти, които са антагонисти на допаминовите рецептори, се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или на лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обсъди спирането на всички антипсихотици, включително на палиперидон.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, получаващи едновременно психостимуланти (напр. метилфенидат) и палиперидон, тъй като могат да възникнат екстрапирамидни симптоми при коригиране на дозата на едното или на двете лекарства. Препоръчва се постепенно спиране на лечението със стимуланти (вж. точка 4.5).

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

При лечение с палиперидон се съобщава за случаи на левкопения, неутропения и агранулоцитоза. Агранулоцитоза се съобщава в много редки случаи ($<1/10\,000$ пациенти) по време на постмаркетинговото наблюдение. Пациенти с анамнеза за клинично значим нисък брой на белите кръвни клетки или левкопения/неутропения, индуцирана от лекарства, трябва да се проследяват през първите няколко месеца от терапията и трябва да се обмисли преустановяване на лечението с палиперидон при първия признак на клинично значимо понижаване на броя на белите кръвни клетки при отсъствието на други причинно-следствени фактори. Пациенти с клинично значима неутропения трябва внимателно да се проследяват за треска или други симптоми или признаци на инфекция и да се лекуват своевременно при появата на подобни симптоми или признаци. Пациенти с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $<1 \times 10^9/l$) трябва да преустановят лечението с палиперидон и броят на белите им кръвни клетки трябва да се проследява до тяхното възстановяване.

Реакции на свръхчувствителност

По време на постмаркетинговия опит рядко се съобщават анафилактични реакции при пациенти, които преди това са понасяли добре перорален рисперидон или перорален палиперидон (вж. точки 4.1 и 4.8).

Ако възникнат реакции на свръхчувствителност, преустановете прилагането на палиперидон; започнете общи поддържащи мерки, както е клинично уместно и наблюдавайте пациента до отзвучаване на признаците и симптомите (вж. точки 4.3 и 4.8).

Хипергликемия и захарен диабет

При лечение с палиперидон се съобщава за случаи на хипергликемия, захарен диабет и обостряне на вече съществуващ диабет, включително диабетна кома и кетоацидоза. Препоръчително е подходящо клинично мониториране в съответствие с приетите указания за антипсихотично ръководства лечение. Пациенти, лекувани с палиперидон, трябва да се проследяват за симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и отпадналост), а пациенти със захарен диабет трябва редовно да се проследяват за влошаване на глюкозния контрол.

Повишаване на теглото

Съобщава се за значимо повишаване на теглото при употребата на палиперидон. Теглото трябва да се проследява редовно.

Употреба при пациенти с пролактин-зависими тумори

Проучванията с тъканни култури показват, че растежът на клетките на тумори на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Независимо че при клинични и епидемиологични проучвания до момента не е доказана ясна връзка с прилагането на антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при пациентите със съответната анамнеза. Палиперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с вече съществуващ тумор, който може да е пролактин-зависим.

Ортостатична хипотония

Палиперидон може да предизвика ортостатична хипотония при някои пациенти, поради блокиране на алфа-рецепторите.

Въз основа на сборни данни от три плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване (3, 6, 9 и 12 mg), за ортостатична хипотония се съобщава при 2,5% от участниците, лекувани с перорален палиперидон, в сравнение с 0,8% при пациентите, лекувани с плацебо. Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със известни сърдечносъдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчносъдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. обезводняване или хиповолемия).

Гърчове

Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане плазмените концентрации на палиперидон са повишени, поради което се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. Палиперидон не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти в старческа възраст с деменция. Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, при които има рискови фактори за мозъчен удар.

Опитът с рисперидон, цитиран по-долу, се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност

Метаанализът на 17 контролирани клинични изпитвания показва, че пациентите в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, са имали повишен риск от смъртност в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Смъртността при пациентите, лекувани с рисперидон, е 4% спрямо 3,1% за плацебо.

Мозъчносъдови нежелани реакции

Наблюдава се приблизително 3-кратно повишение на риска от мозъчносъдови нежелани реакции при рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания при популацията на

пациентите с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен.

Болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва внимателно да преценят риска спрямо ползата, когато предписват палиперидон на пациенти с болест на Паркинсон или с деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на тази повишена чувствителност може да включват обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидна симптоматика.

Приапизъм

Съобщават се случаи за индуциране на приапизъм от антипсихотични лекарствени продукти (включително рисперидон), блокиращи алфа-адренергичните рецептори. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за приапизъм и при перорален палиперидон, който е активният метаболит на рисперидон. Пациентите трябва да бъдат информирани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако този приапизъм не отзвучи до 4 часа.

Регулиране на телесната температура

Антипсихотичните лекарствени продукти имат свойството да нарушават способността на организма да намалява телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато палиперидон се предписва на пациенти, които ще бъдат изложени на условия, допринасящи за повишение на телесната температура, например усилен физически упражнения, излагане на прекомерна горещина, и които получават съпътстваща терапия с лекарствени продукти с антихолинергично действие, или са дехидратирани.

Венозен тромбоемболизъм

Съобщава се за случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при антипсихотичните лекарствени продукти. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често са с придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с палиперидон, както и да бъдат предприети превантивни мерки.

Антиеметичен ефект

При предклиничните изпитвания с палиперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се появи при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране на определени лекарствени продукти или на състояния, като чревна обструкция, синдром на Reye и мозъчен тумор.

Приложение

Трябва да се внимава, за да се избегне случайното инжектиране на палиперидон в кръвоносен съд.

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС)

ИФИС е наблюдаван по време на операция на катаракта при пациенти, лекувани с лекарствени продукти с ефект на α_1 -адренергичен антагонист, като палиперидон (вж. точка 4.8).

ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Настоящата или предишна употреба на лекарствени продукти с алфа 1а-адренергичен антагонистичен ефект трябва да са известни на очния хирург преди операцията. Потенциалната полза от спирането на алфа 1-блокиращата терапия преди операция на катаракта не е установена и трябва да бъде

преценена спрямо риска от спиране на терапията с антипсихотици.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание, когато палиперидон се предписва с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, като клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици, както и някои антималярийни средства (напр. мефлохин). Този списък е индикативен и не е изчерпателен.

Потенциал на Niapelf да повлиява други лекарства

Не се очаква палиперидон да предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират чрез цитохром P-450 изоензимите.

Като се има предвид основният ефект на палиперидон върху централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.8), палиперидон трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които действат върху ЦНС, като анксиолитици, повечето антипсихотици, сънотворни, опиати и т.н., или с алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и други допаминови агонисти. Ако се смята, че тази комбинация е необходима, особено в крайния стадий на болестта на Паркинсон, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала на лекарствения продукт да предизвиква ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), при прилагането на палиперидон заедно с други терапевтични средства, които също имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти, може да се наблюдава адитивен ефект.

Препоръчва се повишено внимание, в случай че палиперидон се комбинира с други лекарства, за които се знае, че понижават гърчовия праг (напр. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трамадол, мефлохин и др.).

Едновременното прилагане на перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване в стационарно състояние (12 mg веднъж дневно) с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (500 mg до 2 000 mg веднъж дневно) не оказва ефект върху фармакокинетиката в стационарно състояние на валпроата.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията между палиперидон и литий, въпреки това съществува малка вероятност от фармакокинетични взаимодействия.

Потенциал на други лекарства да повлияват Niapelf

Проучвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но нито *in vitro*, нито *in vivo* има признаци, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Едновременното прилагане на перорален палиперидон с пароксетин – мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Едновременното прилагане на перорален палиперидон с удължено освобождаване веднъж дневно с карбамазепин 200 mg два пъти дневно води до намаляване с приблизително 37% на средната C_{max} и AUC на палиперидон в стационарно състояние.

Това намаление в значителна степен се причинява от увеличаване с 35% на бъбречния клирънс на палиперидон вероятно в резултат на индуциране на бъбречни Р-гр от карбамазепин. От лекото намаляване на количеството на активното вещество, екскретирано непроменено в урината, може да се предположи, че е имало слаб ефект върху СУР метаболизма или бионаличността на палиперидон по време на едновременното прилагане на карбамазепин. При по-високи дози на карбамазепин могат да се получат по-големи намаления на плазмените концентрации на палиперидон.

При започването на карбамазепин дозата на палиперидон трябва да се преразгледа и увеличи, ако е необходимо. Съответно при спирането на карбамазепин дозата на палиперидон трябва да се преразгледа и намали, ако е необходимо.

Едновременното прилагане на единични дози перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване 12 mg с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (две таблетки от 500 mg веднъж дневно) води до увеличаване на C_{max} и AUC на палиперидон с приблизително 50%, което вероятно се дължи на увеличената перорална абсорбция. Тъй като не се наблюдава ефект върху системния клирънс, не се очаква клинично значимо взаимодействие между дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване и палиперидон интрамускулна инжекция. Не са провеждани проучвания за това взаимодействие с палиперидон.

Съпътстваща употреба на Nipelf с рисперидон или перорален палиперидон

Тъй като палиперидон е основният активен метаболит на рисперидон, трябва да се внимава при едновременното приложение на палиперидон с рисперидон или с перорален палиперидон за продължителен период от време. Данните за безопасност при употребата на палиперидон с други антипсихотици са ограничени.

Едновременна употреба на Nipelf с психостимуланти

Едновременната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с палиперидон може да доведе до екстрапирамидни симптоми при промяна на едната или и на двете терапии (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Интрамускулно инжектираният палиперидонов палмитат и перорално приложеният палиперидон нямат тератогенен ефект в проучванията при животни, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При новородени, изложени на палиперидон през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани. Палиперидон не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Приложен в терапевтични дози на кърмачки, палиперидон се екскретира в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмачето. Палиперидон не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не са наблюдавани съответни ефекти при неклинични проучвания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението, като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение (вж. точка 4.8). Поради това на пациентите трябва да се препоръча да не шофират и работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към палиперидон.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), които са докладвани най-често при клинични проучвания са инсомния, главоболие, безпокойство, инфекции на горните дихателни пътища, реакция на мястото на инжектиране, паркинсонизъм, повишаване на теллото, акатизия, ажитация, седация/сомнолентност, гадене, констипация, замайване, мускулно-скелетна болка, тахикардия, тремор, абдоминална болка, повръщане, диария, умора и дистония. От тези НЛР акатизия и седация/сомнолентност изглежда са доза-зависими.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следват всички НЛР, които се съобщават с палиперидон в категории по честота, оценени в клинични проучвания с палиперидон палмитат. Използват се следните термини за категориите по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота ^a
Инфекции и инфестации		инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, грип	пневмония, бронхит, инфекция на дихателните пътища, синусит, цистит, инфекция на ухото, тонзилит, отитомикози, целулит, подкожен абсцес	инфекция на очите, акародерматит,	
Нарушения на кръвта и лимфната система			намален брой бели кръвни клетки, анемия	неутропения, тромбоцитопения, повишен брой еозинофили	агранулоцитоза
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност		анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система		хиперпролактинемия ^b		неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, наличие на захар в урината	
Нарушения на метаболизма и храненето		хипергликемия, повишаване на теллото, понижаване на теллото, намален апетит	захарен диабет ^c , хиперинсулинемия, повишен апетит, анорексия, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта	диабетна кетоацидоза, хипогликемия, полидипсия	водна интоксикация

Психични нарушения	инсомния ^д	ажитация, депресия, безпокойство	нарушения на съня, мания, намалено либидо, нервност, кошмари	кататония, състояние на обърканост, сомнамбулизъм, притъпена чувствителност, аноргизмия	разстройство на храненето, свързано със съня
Нарушения на нервната система		паркинсонизъм ^в , акатизия ^в , седация/сомнолентност, дистония ^в , замайване, дискинезия ^в , тремор, главоболие	тардивна дискинезия, синкоп, психомоторна свръхактивност, постурална замаяност, нарушение на вниманието, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	невролептичен малигнен синдром, исхемия на мозъка, липса на реакция на стимули, загуба на съзнание, понижено ниво на съзнание, конвулсии ^д , нарушение в равновесието, нарушена координация, тремор на главата	диабетна кома
Нарушения на очите			замъглено зрение, конюнктивит, сухота в очите	глаукома, нарушения на движенията на очите, въртене на очите, фотофобия, повишено слъзоотделяне, очуларна хиперемия	флоспи ирис синдром (интраоперативен)
Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго, шум в ушите, болка в ухото		
Сърдечни нарушения		тахикардия	атриовентрикуларен блок, нарушена проводимост, удължен QT-интервал на електрокардиограма, синдром на постурална ортостатична тахикардия, брадикардия, отклонения в електрокардиограма, палпитации	предсърдно мъждене, синусова аритмия	
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония	белодробен емболизъм, венозна тромбоза, зачервяване на лицето	исхемия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица, назална конгестия	диспнея, фаринголарингеална болка, епистаксис	синдром на сънна апнея, белодробна конгестия, конгестия на респираторния тракт, хрипове, хриптене	Хипервентиляция, аспирационна пневмония, дисфония
Стомашно-чревни нарушения		коремна болка, повръщане, гадене, констипация, диария, диспепсия, зъбобол	коремна дискомфорт, гастроентерит, дисфагия, сухота в устата, флатуленция	панкреатит, чревна непроходимост, подуване на езика, фекална инконтиненция, фекалома, хейлит	илеус
Хепатобилиарни нарушения		повишени трансаминази	повишена гамаглутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими		жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан			уртикария, пруритус, обрив, алоpecia, екзема, суха кожа, еритема, акне	лекарствен обрив, хиперкератоза, себореен дерматит, пърхот	синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, ангиоедем, промяна в цвета на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите		мускулно-скелетна болка, болка в гърба, артралгия	повишена креатинфосфокиназа в кръвта, мускулни спазми, скованост в ставите, мускулна слабост	рабдомиолиза, подуване на ставите	необичайна поза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			незадържане на урина, полакиурия, дизурия	ретенция на урина	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					неонатален синдром на отнемане (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		аменорея	еректилна дисфункция, нарушение на еякулацията, нередовна менструация ^д , гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдата	приапизъм, дискомфорт в гърдата, застой в гърдите, уголемяване на гърдите, вагинално течение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране	оток на лицето, оток ^д , повишена телесна температура, нарушена походка, болка в гърдите, дискомфорт в областта на гърдите, неразположение, индурация	хипотермия, втрисане, жажда, синдром на отнемане, абсцес на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране, киста на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране	понижена телесна температура, некроза на мястото на инжектиране, язва на мястото на инжектиране
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			падане		

^а Честотата на нежеланите реакции е определена като категория „с неизвестна честота“, защото не са наблюдавани в клинични проучвания на палиперинонов палмитат. Те са получени от спонтанни постмаркетингови съобщения и честотата им не може да бъде определена или са установени от данните от клинични изпитвания и/или постмаркетингови съобщения на рисперидон (всички лекарствени форми) или перорален палиперинон.

^б Вижте по-долу „Хиперпролактинемия“.

^в Вижте по-долу „Екстрапирамидни симптоми“.

^г В плацебо-контролирани изпитвания случаи на захарен диабет се съобщават при 0,32% от участниците лекувани с палиперинон, в сравнение с 0,39% в групата на плацебо. Общата честота от всички клинични изпитвания е 0,65% от всички пациенти, лекувани с палиперинонов палмитат.

^д **Инсомния включва:** затруднено заспиване, повърхностен сън. **Конвулсия включва:** припадък grand mal; **Едем включва:** генерализиран едем, периферен едем, мек едем. **Менструално нарушение включва:** закъснение на менструацията, нередовна менструация, олигоменорея.

Нежелани реакции, наблюдавани с лекарствени форми на рисперидон

Тъй като палиперидон е активен метаболит на рисперидон, профилите на нежелани реакции на тези активни вещества (включително перорални и инжекционни форми) са съотносими.

Описание на избрани нежелани реакции

Анафилактична реакция

По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на анафилактична реакция след инжекционно приложение на палиперидон при пациенти, които преди това са имали поносимост към перорален рисперидон или перорален палиперидон (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болката. По-голямата част от тези реакции се съобщават като леки до умерени по тежест. Във всички проучвания фаза 2 и 3 с палиперидон при оценките на участниците за болката на мястото на инжектиране на базата на визуална аналогова скала се наблюдава тенденция за намаление по честота и интензитет с течение на времето. Инжекциите в делтоидния мускул се възприемат като малко по-болезнени от съответните инжекции в седалищния мускул. Другите реакции на мястото на инжектиране са предимно леки по интензитет и включват индурация (чести), пруритус (нечести) и възли (редки).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

ЕПС включват сборен анализ на следните термини: паркинсонизъм (включва хиперсаливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, изтичане на слюнка, ригидност тип „зъбчато колело“, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулна скованост, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка, патологичен рефлекс на глабелата и паркинсонов тремор при покой); акатизия (включва акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака); дискинезия (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус); дистония (включва дистония, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, мускулна контрактура, блефароспазм, окулогирация, парализа на езика, лицев спазъм, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и тризмус) и тремор. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър от симптоми, които нямат непременно екстрапирамиден произход.

Повишаване на теглото

При 13-седмично проучване, включващо 150 mg начална доза, при частта от пациентите с абнормно повишаване на теглото $\geq 7\%$ се наблюдава дозозависима тенденция, с 5% честота на поява в плацебо групата, в сравнение със съответно 6%, 8% и 13% при групите с палиперидон 25 mg, 100 mg и 150 mg.

По време на 33-седмичен открит преходен/поддържащ период на проучването за дългосрочна превенция на повторната поява, 12% от пациентите, лекувани с палиперидон, отговарят на този критерий (повишаване на теглото от $\geq 7\%$ от двойносляпата фаза до крайната точка); средната (SD) промяна на теглото от изходното ниво през откритата фаза е + 0,7 (4,79) kg.

Хиперпролактинемия

При клинични проучвания се наблюдавана повишаване на медианата на серумния пролактин при пациенти от двата пола, които получават палиперидон. Нежеланите реакции, които могат да предполагат повишаване на нивата на пролактин (напр. аменорея, галакторея, нарушения в менструалния цикъл, гинекомастия), са съобщавани при общо при $< 1\%$ от пациентите.

Ефекти за терапевтичния клас

При антипсихотиците може да възникнат удължаване на QT интервала, камерни аритмии (вентрикуларна фибрилация, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsade de pointes.

Съобщават се случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробен емболизъм и тромбоза на дълбоките вени при антипсихотичните лекарствени продукти (с неизвестна честота).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

По принцип, очакваните признаци и симптоми на предозиране се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония, удължаване на QT интервала и екстрапирамидни симптоми. Torsade de pointes и камерни фибрилации се съобщават при пациент в случай на предозиране на перорален палиперидон. В случай на остро предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети различни лекарства.

Лечение

Когато се преценяват терапевтичните нужди и периода на възстановяване, трябва да се има предвид естеството на лекарствения продукт с удължено освобождаване и дългия полуживот на елиминиране на палиперидон. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да се приложат общи поддържащи мерки. Трябва да се осигурят и поддържат свободни дихателни пътища, насищане с кислород и вентилиране.

Трябва да започне незабавно наблюдение на сърдечносъдовата система, което да включва продължително електрокардиографско мониториране за евентуални аритмии. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да бъдат лекувани със съответните мерки, като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да бъдат приложени антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX13

Палиперидон съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие

Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невroleптици. Палиперидон се свързва здраво със серотонинергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Палиперидон блокира също алфа 1-адренергичните рецептори и в по-слаба степен H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-) енантиомерите на палиперидон са количествено и качествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки че палиперидон е мощен D2-антагонист, поради което се смята, че той овладява позитивните симптоми на шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и по-слабо намалява моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Преобладаващият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали потенциала на палиперидон да причинява екстрапирамидни нежелани реакции.

Клинична ефикасност

Остро лечение на шизофрения

Ефикасността на палиперидон за остро лечение на шизофрения е установена в четири краткосрочни (едно 9-седмично и три 13-седмични), двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с фиксирана доза за лечение на хоспитализирани възрастни пациенти с остър рецидив, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Фиксираните дози палиперидон при тези проучвания са прилагани на ден 1-ви, 8-ми и 36-ти в 9-седмичното проучване и допълнително на ден 64-ти от 13-седмичните проучвания. По време на острото лечение на шизофрения с палиперидон не се налага допълнително добавяне на перорални антипсихотици.

Първичната крайна точка за ефикасност е намаление на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)), както е показано на следващата таблица. PANSS представлява валидиран многоелементен списък, съставен от пет фактора за оценка на позитивните симптоми, негативните симптоми, неорганизираните мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и тревожност/депресия. Функционирането е оценено с помощта на скалата за Лична и социална активност (Personal and Social Performance scale (PSP)). PSP е валидирана скала, оценявана от лекаря, която измерва личното и социалното функциониране в четири сфери: социално полезна активност (работа и обучение), лични и социални връзки, грижи за себе си и неадекватно и агресивно поведение.

В 13-седмичното проучване (n=636), сравняващо три фиксирани дози палиперидон (първоначална инжекция в делтоидния мускул от 150 mg, последвана от 3 дози в седалищния или делтоидния мускул или от 25 mg/4 седмици, 100 mg/4 седмици или 150 mg/4 седмици) с плацебо, всичките три дози палиперидон превъзхождат плацебо при подобряване на общия скор по PANSS. В това проучване при терапевтичните групи както с 100 mg/4 седмици, така и с 150 mg/4 седмици, но не и 25 mg/4 седмици, се наблюдава статистическо превъзходство спрямо плацебо по отношение на скор по PSP. Тези резултати потвърждават ефикасността по време на цялата продължителност на лечението и подобряването на PANSS, които се наблюдават още на ден 4-ти със значимо отделяне от плацебо на групите с 25 mg и 150 mg палиперидон на ден 8-ми.

Резултатите от други проучвания показват статистически значими резултати в полза на палиперидон, с изключение на дозата от 50 mg при едно проучване (вж. таблицата по-долу).

Общ скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) – промяна от изходно ниво до крайна точка – Приписано последно наблюдение (LOCF) за изпитвания R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 и R092670-PSY-3007: Група за първичен анализ на ефикасността					
	Плацебо	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Средно изходно ниво (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Средна промяна (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Р-стойност (спрямо плацебо)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Средно изходно ниво (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Средна промяна (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Р-стойност (спрямо плацебо)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Средно изходно ниво (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Средна промяна (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	--

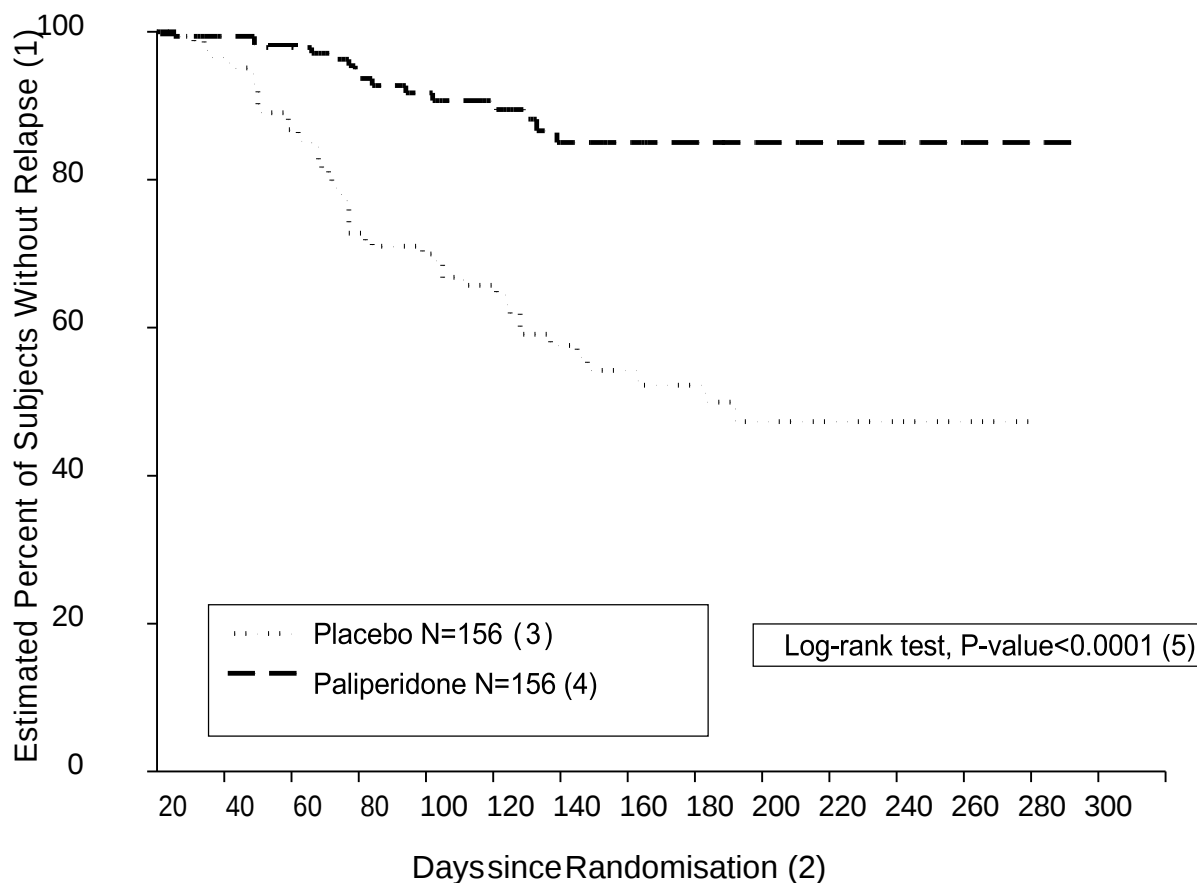
Р-стойност (спрямо плацебо)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Средно изходно ниво (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Средна промяна (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
Р-стойност (спрямо плацебо)	--		0,001	<0,0001	

* За проучване R092670-PSY-3007 е приложена начална доза от 150 mg на всички участници в терапевтичните групи с палиперидон на ден 1-ви, последвана след това от определената доза.

Забележка: Отрицателната промяна в резултата означава подобрене.

Поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения

Ефикасността на палиперидон за поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения е установена при по-дългосрочно, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с гъвкава доза, включващо 849 възрастни пациенти, които не са в старческа възраст и отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Това проучване включва 33-седмично открито остро лечение и стабилизираща фаза, рандомизирана, двойнослепа, плацебо-контролирана фаза за наблюдение за поява на рецидив и 52-седмично открито продължение. Дозите на палиперидон в това проучване включват 25, 50, 75 и 100 mg, прилагани месечно; дозата от 75 mg е позволена само по време на 52-седмично отворено продължение. Първоначално участниците получават нефиксирани дози (25-100 mg) палиперидон по време на 9-седмичния преходен период, последвани от 24-седмичен поддържащ период, при които се изисква участниците да имат скор по PANSS от ≤ 75 . Корекции на дозите се допускат само през първите 12 седмици на поддържащия период. Общо 410 стабилизирани пациенти са рандомизирани или на палиперидон (медиана на продължителност 171 дни [диапазон 1 ден до 407 дни]), или на плацебо (медиана на продължителност 105 дни [диапазон 8 дни до 441 дни]), докато получат рецидив на симптомите на шизофрения в двойнослепата фаза с променлива продължителност. Проучването е преустановено по-рано по причини, касаещи ефикасността, тъй като се наблюдава значимо по-дълъг период до рецидив ($p < 0,0001$, фигура 1) при пациентите, лекувани с палиперидон, отколкото при тези с плацебо (коэффициент на риск = 4,32; 95%CI: 2,4-7,7).



Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за време до рецидив – Междиен анализ (популация за междиен intent-to-treat анализ)

(1) Изчислен процент участници без рецидив

(2) Дни след рандомизацията

(3) Плацебо N = 156

(4) Палиперидон N = 156

(5) Логаритмично преобразуван рангов тест, P-стойност < 0,0001

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с палиперидон във всички подгрупи на педиатричната популация при шизофрения. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Палиперидонов палмитат е естер на палмитиновата киселина – предлекарство на палиперидон. Поради изключително слабата му разтворимост във вода, палиперидонов палмитат се разтваря бавно след интрамускулно инжектиране, преди да бъде хидролизиран до палиперидон и абсорбиран в системното кръвообращение. След еднократна интрамускулна доза плазмените концентрации на палиперидон постепенно се повишават до достигане на максимални стойности при медиана на t_{max} 13 дни. Освобождаването на активното вещество започва още на ден 1-ви и продължава най-малко 4 месеца.

След интрамускулно приложение на единични дози (25-150 mg) в делтоидния мускул средно се наблюдава с 28% по-висока C_{max} в сравнение с инжекция в седалищния мускул. Двете начални интрамускулни инжекции в делтоидния мускул от 150 mg на ден 1-ви и 100 mg на ден 8-ми

спомагат за бързо получаване на терапевтични концентрации. Профилът на освобождаване и схемата на прилагане на палиперидон водят до постоянни терапевтични концентрации. Общата експозиция на палиперидон след прилагане на палиперидон е пропорционална на дозата в дозовия диапазон 25-150 mg и по-малко от пропорционална на дозата за C_{max} при дози, надвишаващи 50 mg. Средното съотношение пикова-най-ниска концентрация в стационарно състояние за доза палиперидон 100 mg е 1,8 след прилагане в седалищния мускул и 2,2 след прилагане в делтоидния мускул. Медианата на привидния полуживот на палиперидон след прилагане на палиперидон в дозовия диапазон 25-150 mg варира от 25-49 дни.

Абсолютната бионаличност на палиперидонов палмитат след прилагане на палиперидон е 100%.

След прилагането на палиперидонов палмитат (+) и (-) енантиомерите на палиперидон се взаимопревръщат, достигайки съотношение на AUC (+) към (-) от приблизително 1,6-1,8.

Свързването с плазмени протеини на рацемичен палиперидон е 74%.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагането на еднократна перорална доза 1 mg ^{14}C -палиперидон с незабавно освобождаване 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва, че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11% във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5% от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс на палиперидон след прилагане на перорален палиперидон между екстензивни и слаби метаболитатори на CYP2D6 субстрати. *In vitro* тестовете с човешки чернодробни микрозоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболизиращи чрез цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е субстрат на P-gp и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. Липсват данни *in vivo* и клиничната значимост е неизвестна.

Дългодействащ палиперидонов палмитат за инжекционно приложение спрямо перорален палиперидон с удължено освобождаване

Niapelf е предназначен да доставя палиперидон за период от един месец, докато пероралният палиперидон с удължено освобождаване се прилага ежедневно. Началната схема за палиперидон (150 mg/100 mg в делтоидния мускул на ден 1-ви/ден 8-ми) е предназначена за бързо получаване на концентрации на палиперидон в стационарно състояние, когато терапията се започне без употребата на перорално лекарство.

По принцип началните плазмени нива с палиперидон инжекция са в рамките на диапазона на експозиция, наблюдаван с 6-12 mg перорален палиперидон с удължено освобождаване. Използването на начална схема на палиперидон инжекция позволява пациентите да останат в този прозорец на експозиция от 6-12 mg перорален палиперидон с удължено освобождаване дори в дните на най-ниската концентрация преди следващата доза (ден 8-ми и ден 36-ти). Поради разликата в медианите на параметрите на фармакокинетичните профили на двата лекарствени продукта, трябва да се обръща особено внимание при извършването на директно сравнение на техните фармакокинетични свойства.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Въпреки че не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с чернодробно увреждане, не се налага коригиране

на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. При едно проучване с перорален палиперидон при хора с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави пациенти. Не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Отделянето на единична перорална доза палиперидон таблетки 3 mg с удължено освобождаване е проучено при участници с различна степен на бъбречна функция. Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на изчисления креатининов клирънс. Общият клирънс на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция средно с 32% при леко ($\text{CrCl} = 50$ до $< 80 \text{ ml/min}$), 64% при умерено ($\text{CrCl} = 30$ до $< 50 \text{ ml/min}$) и 71% при тежко ($\text{CrCl} = 10$ до $< 30 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане, съответно на средно увеличение на експозицията (AUC_{inf}) с 1,5, 2,6 и 4,8 пъти в сравнение със здрави участници. Въз основа на ограничен брой наблюдения с Niarself при участници с леко бъбречно увреждане и фармакокинетични симулации се препоръчва намалена доза (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ не показва данни за свързани с възрастта разлики във фармакокинетиката.

Индекс на телесна маса (ИТМ)/телесно тегло

Фармакокинетичните проучвания с палиперидонов палмитат показват малко по-ниски (10-20%) плазмени концентрации на палиперидон при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване в сравнение с пациенти с нормално тегло (вж. точка 4.2).

Раса

Фармакокинетичният популационен анализ на данни от проучвания с перорален палиперидон не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на палиперидон инжекция.

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики при мъжете и жените.

Тютюнопушене

Въз основа на проучвания *in vitro* с използване на човешки чернодробни ензими е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2, следователно тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидон. Ефектът на тютюнопушенето върху фармакокинетиката на палиперидон не е проучван с палиперидон инжекция. Популационният фармакокинетичен анализ въз основа на данни при перорален палиперидон таблетки с удълженоосвобождаване показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разлика да е от клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно интрамускулно приложение на палиперидонов палмитат (лекарствена форма за приложение веднъж месечно) и перорално приложение на палиперидон при плъхове и кучета показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медираните ефекти върху млечните жлези и гениталиите. При животни, третирани с палиперидонов палмитат, се наблюдава възпалителна реакция на мястото на интрамускулната инжекция. Понякога се образува абсцес.

В проучвания за репродукцията при плъхове с перорален рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху теглото при раждане и върху преживяемостта на потомството. Не се наблюдава ембриотоксичност или малформации след интрамускулно прилагане на палиперидонов палмитат на бременни плъхове до най-високите дози (160 mg/kg/ден), съответстващо на 4,1 пъти нивото на експозиция при хора на максималната препоръчителна доза от 150 mg. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и двигателното развитие при потомството.

Палиперидонов палмитат и палиперидон не са генотоксични. При изпитвания за карциногенност на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), аденоми на панкреаса (при плъхове) и аденоми на млечната жлеза (и при двата вида). Карциногенният потенциал на интрамускулно инжектирания палиперидонов палмитат е оценен при плъхове. При женски плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденокарциноми на млечната жлеза при 10, 30 и 60 mg/kg/месец. При мъжките плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденоми и карциноми на млечната жлеза при 30 и 60 mg/kg/месец, което е 1,2 и 2,2 пъти ниво на експозиция при максимално препоръчителната при хора доза от 150 mg. Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20

Макрогол

Лимонена киселина монохидрат (E-330)

Динатриев фосфат

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Натриев хидроксид (E-524) (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (цикличен олефинов съполимер) с бутало, ограничител на буталото, предпазител и капачка на върха (бромобутилова гума), с 22G, 1½-инчова обезопасена игла (0,72 mm x 38,1 mm) и 23G, 1-инчова обезопасена игла (0,64 mm x 25,4 mm).

Видове опаковки:

Опаковката съдържа 1 предварително напълнена спринцовка и 2 игли.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 150 mg и Niapelf 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперионов палмитат, еквивалентен на 100 mg палиперидон (paliperidone). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперионов палмитат, еквивалентен на 150 mg палиперидон (paliperidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Бяла до почти бяла суспензия. Суспензията е с неутрално рН (приблизително 7,0).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Niapelf е показан за поддържащо лечение на шизофрения при възрастни пациенти, стабилизирани с палиперидон или рисперидон.

При избрани възрастни пациенти с шизофрения и предходно повлияване от перорален палиперидон или рисперидон, Niapelf може да се използва без предварително стабилизиране с перорално лечение, ако психотичните симптоми са леки до умерени и е необходимо дългодействащо инжекционно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се лечението с палиперидон да се започне с доза от 150 mg на ден 1-ви от лечението и 100 mg една седмица по-късно (ден 8-ми), като и двете дози се прилагат в делтоидния мускул, за да се достигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2). Третата доза трябва да се приложи един месец след втората начална доза. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 75 mg; някои пациенти могат да имат полза от по-ниски или по-високи дози в рамките на препоръчителния диапазон от 25 до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността. При пациенти с наднормено тегло или затлъстяване може да са необходими дози във високия диапазон (вж. точка 5.2). След втората от началните дози, месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул.

Коригирането на поддържащата доза може да се извършва месечно. При коригиране на дозата трябва да се вземат предвид характеристиките на удължено освобождаване на Niapelf (вж. точка 5.2), тъй като пълният ефект на поддържащите дози може да не се прояви в продължение на няколко месеца.

Преминаване от перорален палиперидон с удължено освобождаване или перорален рисперидон към Niapelf

Лечението с Niapelf трябва да се започне съгласно описанието в началото на точка 4.2 по-горе. По време на поддържащото лечение с месечни дози Niapelf при пациентите, стабилизирани преди това на различни дози палиперидон таблетки с удължено освобождаване, може да се

постигне сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние чрез инжекция. Поддържащите дози Niapelf, необходими за постигане на сходна експозиция в стационарно състояние са, показани както следва:

Дози палиперидон таблетки с удължено освобождаване и Niapelf, необходими за постигане на сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние по време на поддържащото лечение	
Предшестваща доза палиперидон таблетки с удължено освобождаване	Niapelf инжекция
3 mg дневно	25-50 mg месечно
6 mg дневно	75 mg месечно
9 mg дневно	100 mg месечно
12 mg дневно	150 mg месечно

Предшестващите перорален палиперидон или перорален рисперидон могат да се спрат по време на започване на лечението с Niapelf. При някои пациенти постепенното спиране може да е от полза. Някои пациенти, които преминават от по-високи перорални дози палиперидон (напр. 9-12 mg дневно) към инжекции Niapelf в седалищния мускул, могат да имат по-ниска плазмена експозиция през първите 6 месеца след преминаването. Ето защо като алтернатива може да се обмисли прилагане на инжекциите в делтоидния мускул през първите 6 месеца.

Преминаване от дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение към Niapelf

При преминаване на пациентите от дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение започнете лечението с Niapelf вместо следващата планирана инжекция. Приложението на Niapelf след това трябва да се продължи на месечни интервали. Едноседмичната начална схема на прилагане, включваща интрамускулно инжекционно приложение (ден 1-ви, съответно ден 8-ми), както е описано в точка 4.2 по-горе, не е необходима. При пациентите, стабилизирани преди това на различни дози дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение, може да се постигне сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние по време на поддържащо лечение с месечни дози Niapelf, както следва:

Дози дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение и Niapelf, необходими за постигане на сходна експозиция на палиперидон в стационарно състояние	
Предшестваща доза на дългодействащ рисперидон за инжекционно приложение	Niapelf инжекция
25 mg всеки 2 седмици	50 mg месечно
37,5 mg всеки 2 седмици	75 mg месечно
50 mg всеки 2 седмици	100 mg месечно

Спирането на антипсихотичните лекарствени продукти трябва да бъде в съответствие с подходящата информация за предписване. Ако се прекрати лечението с Niapelf, трябва да се вземат предвид характеристиките на удълженото му освобождаване. Периодично трябва да се преоценява необходимостта от продължаване на приема на лекарствени продукти за лечение на екстрапирамидни симптоми (ЕПС).

Пропуснати дози

За да се избегне пропускане на дози

Препоръчва се втората начална доза Niapelf да се приложи една седмица след първата доза. За да се избегне пропускане на доза, втората доза може да се приложи на пациентите 4 дни преди или след едноседмичния (ден 8-ми) времеви интервал. Препоръчва се също така третата и следващите инжекции да се прилагат всеки месец след началната схема. За да се избегне пропускане на месечната доза, на пациентите могат да се прилагат инжекции до 7 дни преди или след времето за месечна инжекция.

Ако се пропусне планираната дата за втората инжекция Niapelf (ден 8-ми $\pm$ 4 дни), препоръчителното повторно започване на лечението зависи от продължителността на периода, който е изтекъл след първата инжекция на пациента.

Пропусната втора начална доза (< 4 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали по-малко от 4 седмици след първата инжекция, тогава на пациента трябва да се постави втората инжекция от 100 mg в делтоидния мускул възможно най-скоро. Третата инжекция Niapelf от 75 mg трябва да се приложи или в делтоидния, или в седалищния мускул 5 седмици след първата инжекция (независимо от времето на поставяне на втората инжекция). След това трябва да се спазва нормалният месечен цикъл инжекции или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната втора начална доза (4–7 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали 4 до 7 седмици след първата инжекция Niapelf, възобновете лечението с две инжекции от 100 mg по следния начин:

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро,
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно,
3. възобновяване след това на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната втора начална доза (> 7 седмици от първата инжекция)

Ако са изминали повече от 7 седмици след първата инжекция Niapelf, започнете лечението, както е описано по-горе като за първоначално препоръчвано започване на Niapelf.

Пропуснати месечни поддържащи дози (1 месец до 6 седмици)

След започване на лечението препоръчителният цикъл инжекции Niapelf е месечен. Ако са изминали по-малко от 6 седмици след последната инжекция, тогава възможно най-скоро трябва да се приложи предхождащата стабилизираща доза, последвана от инжекциите на месечни интервали.

Пропусната месечна поддържаща доза (> 6 седмици до 6 месеца)

Ако са изминали повече от 6 седмици след последната инжекция Niapelf, се препоръчва следното:

За пациенти, стабилизирани с дози от 25 до 100 mg

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро в същата доза, на която пациентът е бил стабилизиран преди това
2. друга инжекция в делтоидния мускул (със същата доза) една седмица по-късно (ден 8-ми)
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

За пациенти, стабилизирани със 150 mg

1. инжекция в делтоидния мускул възможно най-скоро с доза 100 mg
2. друга инжекция в делтоидния мускул една седмица по-късно (ден 8-ми) с доза 100 mg
3. възобновяване на нормалния месечен цикъл на инжекциите или в делтоидния, или в седалищния мускул от 25 mg до 150 mg според индивидуалната поносимост на пациента и/или ефикасността.

Пропусната месечна поддържаща доза (> 6 месеца)

Ако са изминали повече от 6 месеца след последната инжекция Niapelf, започнете лечението, както е описано по-горе за първоначално препоръчително започване на Niapelf.

Специални популации

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти в старческа възраст > 65 години не са установени.

По принцип, препоръчителната доза палиперидон за пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция е същата като тази за по-млади възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Тъй като при пациентите в старческа възраст обаче бъбречната функция може да е намалена, може да е необходимо коригиране на дозата (вж. „Бъбречно увреждане“ по-долу относно препоръките при пациенти с бъбречно увреждане).

Бъбречно увреждане

Палиперидон не е систематично проучван при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min) се препоръчва започване на палиперидон с доза от 100 mg на ден 1-ви и 75 mg една седмица по-късно, като и двете дози се прилагат в делтоидния мускул. Препоръчителната месечна поддържаща доза е 50 mg с диапазон от 25 до 100 mg според поносимостта на пациента и/или ефикасността.

Палиперидон не се препоръчва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане въз основа на опита с перорален палиперидон. Тъй като не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с тежко чернодробно увреждане, при тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на палиперидон при деца и юноши < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Niapelf е предназначен само за интрамускулно приложение. Не трябва да се прилага по друг начин. Трябва да се инжектира бавно, дълбоко в делтоидния или седалищния мускул. Всяка инжекция трябва да се поставя от медицински специалист. Трябва да се прилага като единична инжекция. Дозата не трябва да се прилага разделена на отделни инжекции.

Всяка от началните дози на ден 1-ви и ден 8-ми трябва да се приложи в делтоидния мускул, за да се постигнат бързо терапевтични концентрации (вж. точка 5.2). След втората начална доза, месечните поддържащи дози могат да се прилагат или в делтоидния, или в седалищния мускул. Преминването от седалищния към делтоидния мускул (и обратното) трябва да се обмисли в случай на болка на мястото на инжектиране, ако дискомфортът на мястото на инжектиране не се понася добре (вж. точка 4.8). Препоръчва се също така редуване на лявата и дясната страна (вж. по-долу).

За указания относно употребата и работата с Niapelf вижте листовката за пациента (информация, предназначена за медицински или здравни специалисти).

Приложение в делтоидния мускул

Препоръчителният размер игла за прилагане на началните и поддържащите дози палиперидон в делтоидния мускул се определя от теглото на пациента. При пациентите ≥ 90 kg се препоръчва 1½-инчовата игла 22G (38,1 mm x 0,72 mm). При пациентите < 90 kg се препоръчва 1-инчовата игла 23G (25,4 mm x 0,64 mm). Инжекциите в делтоидния мускул трябва да се редуват между двата делтоидни мускула.

Приложение в седалищния мускул

Препоръчителният размер игла за приложение на поддържащите дози палиперидон в седалищния мускул е 1½ инча, 22G (38,1 mm x 0,72 mm). Приложението трябва да се извърши в горния външен квадрант на седалищната област. Инжекциите в седалищния мускул трябва да се редуват между двата седалищни мускула.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към рисперидон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при пациенти в остро ажитирано или тежко психотично състояние

Палиперидон не трябва да се използва за лечение на остри състояния на агитация или тежки психотични състояния, когато се налага незабавен контрол на симптомите.

QT интервал

Трябва да се внимава, когато палиперидон се предписва на пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, както и при съпътстващо приложение с други лекарствени продукти, за които се смята, че водят до удължаване на QT интервала.

Невролептичен малигнен синдром

Съобщавани са случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, промени в съзнанието и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа, при прием на палиперидон. Допълнителните клинични признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако някой пациент развие признаци или симптоми, които са показателни за НМС, палиперидон трябва да бъде спрял.

Тардивна дискинезия/екстрапирамидни симптоми

Лекарствените продукти, които са антагонисти на допаминовите рецептори, се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или на лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обсъди спирането на всички антипсихотици, включително на палиперидон.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, получаващи едновременно психостимуланти (напр. метилфенидат) и палиперидон, тъй като могат да възникнат екстрапирамидни симптоми при коригиране на дозата на едното или и на двете лекарства. Препоръчва се постепенно спиране на лечението със стимуланти (вж. точка 4.5).

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

При лечение с палиперидон се съобщава за случаи на левкопения, неутропения и агранулоцитоза. Агранулоцитоза се съобщава в много редки случаи (<1/10 000 пациенти) по време на постмаркетинговото наблюдение. Пациенти с анамнеза за клинично значим нисък брой на белите кръвни клетки или левкопения/неутропения, индуцирана от лекарства, трябва да се проследяват през първите няколко месеца от терапията и трябва да се обмисли преустановяването на лечението с палиперидон при първия признак на клинично значимо понижаване на броя на белите кръвни клетки при отсъствието на други причинно-следствени фактори. Пациенти с клинично значима неутропения трябва внимателно да се проследяват за треска или други симптоми или признаци на инфекция и да се лекуват своевременно при

появата на подобни симптоми или признаци. Пациенти с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1 \times 10^9/l$) трябва да преустановят лечението с палиперидон и броят на белите им кръвни клетки трябва да се проследява до тяхното възстановяване.

Реакции на свръхчувствителност

По време на постмаркетинговия опит рядко се съобщават анафилактични реакции при пациенти, които преди това са понасяли добре перорален рисперидон или перорален палиперидон (вж. точки 4.1 и 4.8).

Ако възникнат реакции на свръхчувствителност, преустановете прилагането на палиперидон; започнете общи поддържащи мерки, както е клинично уместно и наблюдавайте пациента до отзвучаване на признаците и симптомите (вж. точки 4.3 и 4.8).

Хипергликемия и захарен диабет

При лечение с палиперидон се съобщава за случаи на хипергликемия, захарен диабет и обостряне на вече съществуващ диабет, включително диабетна кома и кетоацидоза. Препоръчително е подходящо клинично мониториране в съответствие с приетите указания за антипсихотично ръководства лечение. Пациенти, лекувани с палиперидон, трябва да се проследяват за симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и отпадналост), а пациенти със захарен диабет трябва редовно да се проследяват за влошаване на глюкозния контрол.

Повишаване на теглото

Съобщава се за значимо повишаване на теглото при употребата на палиперидон. Теглото трябва да се проследява редовно.

Употреба при пациенти с пролактин-зависими тумори

Проучванията с тъканни култури показват, че растежът на клетките на тумори на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Независимо че при клинични и епидемиологични проучвания до момента не е доказана ясна връзка с прилагането на антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при пациентите със съответната анамнеза. Палиперидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с вече съществуващ тумор, който може да е пролактин-зависим.

Ортостатична хипотония

Палиперидон може да предизвика ортостатична хипотония при някои пациенти, поради блокиране на алфа-рецепторите.

Въз основа на сборни данни от три плацебо-контролирани, 6-седмични изпитвания с фиксирана доза перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване (3, 6, 9 и 12 mg), за ортостатична хипотония се съобщава при 2,5% от участниците, лекувани с перорален палиперидон, в сравнение с 0,8% при пациентите, лекувани с плацебо. Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със известни сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдова болест или състояния, които предразполагат пациента към хипотония (напр. обезводняване или хиповолемия).

Гърчове

Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане плазмените концентрации на палиперидон са повишени, поради което се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. Палиперидон не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Препоръчва се повишено внимание, ако палиперидон се използва при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти в старческа възраст с деменция. Палиперидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, при които има рискови фактори за мозъчен удар.

Опитът с рисперидон, цитиран по-долу, се смята за валиден и за палиперидон.

Обща смъртност

Метаанализът на 17 контролирани клинични изпитвания показва, че пациентите в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, са имали повишен риск от смъртност в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Смъртността при пациентите, лекувани с рисперидон, е 4% спрямо 3,1% за плацебо.

Мозъчносъдови нежелани реакции

Наблюдава се приблизително 3-кратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции при рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания при популацията на пациентите с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът за този повишен риск е неизвестен.

Болест на Паркинсон и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва внимателно да преценят риска спрямо ползата, когато предписват палиперидон на пациенти с болест на Паркинсон или с деменция с телца на Lewy (ДТЛ), тъй като и при двете групи може да има повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотици. Проявите на тази повишена чувствителност може да включват обърканост, замъглено съзнание, постурална нестабилност с чести падания в допълнение към екстрапирамидна симптоматика.

Приапизъм

Съобщават се случаи за индуциране на приапизъм от антипсихотични лекарствени продукти (включително рисперидон), блокиращи алфа-адренергичните рецептори. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за приапизъм и при перорален палиперидон, който е активният метаболит на рисперидон. Пациентите трябва да бъдат информирани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако този приапизъм не отзвучи до 4 часа.

Регулиране на телесната температура

Антипсихотичните лекарствени продукти имат свойството да нарушават способността на организма да намалява телесната температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато палиперидон се предписва на пациенти, които ще бъдат изложени на условия, допринасящи за повишение на телесната температура, например усилен физически упражнения, излагане на

прекомерна горещина, и които получават съпътстваща терапия с лекарствени продукти с антихолинергично действие, или са дехидратирани.

Венозен тромбоемболизъм

Съобщава се за случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при антипсихотичните лекарствени продукти. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често са с придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с палиперидон, както и да бъдат предприети превантивни мерки.

Антиеметичен ефект

При предклиничните изпитвания с палиперидон е наблюдаван антиеметичен ефект. Ако този ефект се появи при хора, той може да замаскира признаците и симптомите на предозиране на определени лекарствени продукти или на състояния, като чревна обструкция, синдром на Reye и мозъчен тумор.

Приложение

Трябва да се внимава за да се избегне случайното инжектиране на палиперидон в кръвоносен съд.

Интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС)

ИФИС е наблюдаван по време на операция на катаракта при пациенти, лекувани с лекарствени продукти с ефект на α_1 -адренергичен антагонист, като палиперидон (вж. точка 4.8).

ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Настоящата или предишна употреба на лекарствени продукти с алфа 1а-адренергичен антагонистичен ефект трябва да са известни на очния хирург преди операцията. Потенциалната полза от спирането на алфа 1-блокиращата терапия преди операция на катаракта не е установена и трябва да бъде преценена спрямо риска от спиране на терапията с антипсихотици.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание, когато палиперидон се предписва с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, като клас IA антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид) и клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици, както и някои антималярийни средства (напр. мефлохин). Този списък е индикативен и не е изчерпателен.

Потенциал на Nlarpelf да повлиява други лекарства

Не се очаква палиперидон да предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарства, които се метаболизират чрез цитохром P-450 изоензимите.

Като се има предвид основният ефект на палиперидон върху централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.8), палиперидон трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които действат върху ЦНС, като анксиолитици, повечето антипсихотици, сънотворни, опиати и т.н., или с алкохол.

Палиперидон може да антагонизира ефекта на леводопа и други допаминови агонисти. Ако се смята, че тази комбинация е необходима, особено в крайния стадий на болестта на Паркинсон, трябва да се предписва най-ниската ефективна доза от всяко лекарство.

Поради потенциала на лекарствения продукт да предизвиква ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), при прилагането на палиперидон заедно с други терапевтични средства, които също имат такъв потенциал, напр. други антипсихотици, трициклични антидепресанти, може да се наблюдава адитивен ефект.

Препоръчва се повишено внимание, в случай че палиперидон се комбинира с други лекарства, за които се знае, че понижават гърчовия праг (напр. фенотиазини или бутирофенони, трициклични антидепресанти или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трамадол, мефлохин и др.).

Едновременното прилагане на перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване в стационарно състояние (12 mg веднъж дневно) с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (500 mg до 2 000 mg веднъж дневно) не оказва ефект върху фармакокинетиката в стационарно състояние на валпроата.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията между палиперидон и литий, въпреки това съществува малка вероятност от фармакокинетични взаимодействия.

Потенциал на други лекарства да повлияват Nipelf

Проучвания *in vitro* показват, че CYP2D6 и CYP3A4 могат да имат минимално участие в метаболизма на палиперидон, но нито *in vitro*, нито *in vivo* има признаци, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Едновременното прилагане на перорален палиперидон с пароксетин – мощен инхибитор на CYP2D6, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на палиперидон.

Едновременното прилагане на перорален палиперидон с удължено освобождаване веднъж дневно с карбамазепин 200 mg два пъти дневно води до намаляване с приблизително 37% на средната C_{max} и AUC на палиперидон в стационарно състояние. Това намаление в значителна степен се причинява от увеличаване с 35% на бъбречния клирънс на палиперидон вероятно в резултат на индуциране на бъбречни P-gp от карбамазепин. От лекото намаляване на количеството на активното вещество, екскретирано непроменено в урината, може да се предположи, че е имало слаб ефект върху CYP метаболизма или бионаличността на палиперидон по време на едновременното прилагане на карбамазепин. При по-високи дози на карбамазепин могат да се получат по-големи намаления на плазмените концентрации на палиперидон. При започването на карбамазепин дозата на палиперидон трябва да се преразгледа и увеличи, ако е необходимо. Съответно при спирането на карбамазепин дозата на палиперидон трябва да се преразгледа и намали, ако е необходимо.

Едновременното прилагане на единични дози перорален палиперидон таблетки с удължено освобождаване 12 mg с дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване (две таблетки от 500 mg веднъж дневно) води до увеличаване на C_{max} и AUC на палиперидон с приблизително 50%, което вероятно се дължи на увеличената перорална абсорбция. Тъй като не се наблюдава ефект върху системния клирънс, не се очаква клинично значимо взаимодействие между дивалпроекс натрий таблетки с удължено освобождаване и палиперидон интрамускулна инжекция. Не са провеждани проучвания за това взаимодействие с палиперидон.

Съпътстваща употреба на Nipelf с рисперидон или перорален палиперидон

Тъй като палиперидон е основният активен метаболит на рисперидон, трябва да се внимава при едновременното приложение на палиперидон с рисперидон или с перорален палиперидон за продължителен период от време. Данните за безопасност при употребата на палиперидон с други антипсихотици са ограничени.

Едновременна употреба на Niapelf с психостимуланти

Едновременната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с палиперидон може да доведе до екстрапирамидни симптоми при промяна на едната или и на двете терапии (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на палиперидон по време на бременност. Интрамускулно инжектираният палиперидонов палмитат и перорално приложеният палиперидон нямат тератогенен ефект в проучванията при животни, но се наблюдават други видове репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При новородени, изложени на палиперидон през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани. Палиперидон не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Приложен в терапевтични дози на кърмачки, палиперидон се екскретира в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмачето. Палиперидон не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не са наблюдавани съответни ефекти при неклинични проучвания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палиперидон може да повлияе в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради потенциалните ефекти върху нервната система и зрението, като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение (вж. точка 4.8). Поради това на пациентите трябва да се препоръча да не шофират и работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към палиперидон.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), които са докладвани най-често при клинични проучвания са инсомния, главоболие, безпокойство, инфекции на горните дихателни пътища, реакция на мястото на инжектиране, паркинсонизъм, повишаване на телното, акатизия, ажитация, седация/сомнолентност, гадене, констипация, замайване, мускулноскелетна болка, тахикардия, тремор, абдоминална болка, повръщане, диария, умора и дистония. От тези НЛР акатизия и седация/сомнолентност изглежда са доза-зависими.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следват всички НЛР, които се съобщават с палиперидон в категории по честота, оценени в клинични проучвания с палиперидон палмитат. Използват се следните термини за категориите по честота: *много често* ($\geq 1/10$); *често* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечесто* ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); *редки*

($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); *много редки* ($< 1/10\,000$); и *с неизвестна честота* (от наличните данни може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Нежелани лекарствени реакции				
	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота ^a
Инфекции и инфекстации		инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, грип	пневмония, бронхит, инфекция на дихателните пътища, синусит, цистит, инфекция на ухото, тонзилит, онихомикози, целулит, подкожен абсцес	инфекция на очите, акародерматит	
Нарушения на кръвта и лимфната система			намален брой бели кръвни клетки, анемия	неутропения, тромбоцитопени я, повишен брой еозинофили	агранулоцитоза
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност		анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система		хиперпролактинем ия ^b		неадекватна секреция на антидиуретичен хормон, наличие на захар в урината	
Нарушения на метаболизма и храненето		хипергликемия, повишаване на теглото, понижаване на теглото, намален апетит	захарен диабет ^r , хиперинсулинемия, повишен апетит, анорексия, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта	диабетна кетозацидоза, хипогликемия, полидипсия	водна интоксикация
Психични нарушения	инсомния ^d	ажитация, депресия, безпокойство	нарушения на съня, мания, намалено либидо, нервност, кошмари	кататония, състояние на обърканост, сомнамбулизъм, притъпена чувствителност, аноргазмия	разстройство на храненето, свързано със съня
Нарушения на нервната система		паркинсонизъм ^b , акатизия ^b , седация/ сомнолентност, дистония ^b , замайване, дискинезия ^b , тремор, главоболие	тардивна дискинезия, синкоп, психомоторна свръхактивност, постурална замаяност, нарушение на вниманието, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, парестезия	невролептичен малигнен синдром, исхемия на мозъка, липса на реакция на стимули, загуба на съзнание, понижено ниво на съзнание, конвулсии ^d , нарушение в равновесието, нарушена координация, тремор на главата	диабетна кома
Нарушения на очите			замъглено зрение, конюнктивит, сухота в очите	глаукома, нарушения на движенията на очите, въртене на очите, фотофобия, повишено сълзоотделяне, окуларна хиперемия	флопи ирис синдром (интраоперативе н)

Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго, шум в ушите, болка в ухото		
Сърдечни нарушения		тахикардия	атриовентрикуларен блок, нарушена проводимост, удължен QT-интервал на електрокардиограма, синдром на постурална ортостатична тахикардия, брадикардия, отклонения в електрокардиограма, палпитации	предсърдно мъждене, синусова аритмия	
Съдови нарушения		хипертония	хипотония, ортостатична хипотония	белодробен емболизъм, венозна тромбоза, зачервяване на лицето	исхемия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица, назална конгестия	диспнея, фаринголарингеална болка, епистаксис	синдром на сънна апнея, белодробна конгестия, конгестия на респираторния тракт, хрипове, хрипене	хипервентиляция, аспирационна пневмония, дисфония
Стомашно-чревни нарушения		коремна болка, повръщане, гадене, констипация, диария, диспепсия, зъбобол	коремен дискомфорт, гастроентерит, дисфагия, сухота в устата, флатуленция	панкреатит, чревна непроходимост, подуване на езика, фекална инконтиненция, фекалома, хейлит	илеус
Хепатобилиарни нарушения		повишени трансаминази	повишена гамаглутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими		жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			уртикария, пруритус, обрив, алопекция, екзема, суха кожа, еритема, акне	лекарствен обрив, хиперкератоза, себореен дерматит, пърхот	синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, ангиоедем, промяна в цвета на кожата,
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите		мускулно-скелетна болка, болка в гърба, артралгия	повишена креатинфосфокиназа в кръвта, мускулни спазми, скованост в ставите, мускулна слабост	рабдомиолиза, подуване на ставите	необичайна поза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			незадържане на урина, полакиурия, дизурия	ретенция на урина	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					неонатален синдром на отнемане (вж. точка 4.6)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		аменорея,	еректилна дисфункция, нарушение на сякулацията, нередовна менструация ^д , гинекомастия, галакторея, сексуална дисфункция, болка в гърдата	приапизъм, дискомфорт в гърдата, застой в гърдите, уголемяване на гърдите, вагинално течение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, астения, умора, реакция на мястото на инжектиране	оток на лицето, оток ^д , повишена телесна температура, нарушена походка, болка в гърдите, дискомфорт в областта на гърдите, неразположение, индурация	хипотермия, втрисане, жажда, синдром на отнемане, абсцес на мястото на инжектиране, целулит на мястото на инжектиране, киста на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране	понижена телесна температура, некроза на мястото на инжектиране, язва на мястото на инжектиране
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			падане		

^а Честотата на нежеланите реакции е определена като категория „с неизвестна „честота“, защото не са наблюдавани в клинични проучвания на палиперионов палмитат. Те са получени от спонтанни постмаркетингови съобщения и честотата им не може да бъде определена или са установени от данните от клинични изпитвания и/или постмаркетингови съобщения на рисперидон (всички лекарствени форми) или перорален палиперион.

^б Вижте по-долу „Хиперпролактинемия“.

^в Вижте по-долу „Екстрапирамидни симптоми“.

^г В плацебо-контролирани изпитвания случаи на захарен диабет се съобщават при 0,32% от участниците, лекувани с палиперион, в сравнение с 0,39% в групата на плацебо. Общата честота от всички клинични изпитвания е 0,65% от всички пациенти, лекувани с палиперионов палмитат.

^д **Инсомния включва:** затруднено заспиване, повърхностен сън. **Конвулсия включва:** припадък grand mal; **Едем включва:** генерализиран едем, периферен едем, мек едем. **Менструално нарушение включва:** закъснение на менструацията, нередовна менструация, олигоменорея.

Нежелани реакции, наблюдавани с лекарствени форми на рисперидон

Тъй като палиперион е активен метаболит на рисперидон, профилите на нежелани реакции на тези активни вещества (включително перорални и инжекционни форми) са съотнесими.

Описание на избрани нежелани реакции

Анафилактична реакция

По време на постмаркетинговия опит рядко са съобщавани случаи на анафилактична реакция след инжекционно приложение на палиперион при пациенти, които преди това са имали поносимост към перорален рисперидон или перорален палиперион (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с мястото на инжектиране, е болката. По-голямата част от тези реакции се съобщават като леки до умерени по тежест. Във всички проучвания фаза 2 и 3 с палиперион при оценките на участниците за болката на мястото на инжектиране на базата на визуална аналогова скала се наблюдава тенденция за намаление по честота и интензитет с течение на времето. Инжекциите в делтоидния мускул се възприемат като малко по-болезнени от съответните инжекции в седалищния мускул. Другите реакции на мястото на инжектиране са предимно леки по интензитет и включват индурация (чести), пруритус (нечести) и възли (редки).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

ЕПС включват сборен анализ на следните термини: паркинсонизъм (включва хиперсаливация, мускулно-скелетна скованост, паркинсонизъм, изтичане на слюнка, ригидност тип „зъбчато колело“, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулна скованост, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка, патологичен рефлекс на глabeledата и паркинсонов тремор при покой); акатизия (включва акатизия, безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойните крака); дискинезия (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус); дистония (включва дистония, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, мускулна контрактура, блефароспазъм, окулогирация, парализа на езика, лицев спазъм, ларингоспазъм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и тризмус) и тремор. Трябва да се отбележи, че са включени по-широк спектър от симптоми, които нямат непременно екстрапирамиден произход.

Повишаване на теглото

При 13-седмично проучване, включващо 150 mg начална доза, при частта от пациентите с абнормно повишаване на теглото $\geq 7\%$ се наблюдава дозозависима тенденция, с 5% честота на поява в плацебо групата, в сравнение със съответно 6%, 8% и 13% при групите с палиперидон 25 mg, 100 mg и 150 mg.

По време на 33-седмичен открит преходен/поддържащ период на проучването за дългосрочна превенция на повторната поява, 12% от пациентите, лекувани с палиперидон, отговарят на този критерий (повишаване на теглото от $\geq 7\%$ от двойно-сляпата фаза до крайната точка); средната (SD) промяна на теглото от изходното ниво през откритата фаза е $+ 0,7 (4,79)$ kg.

Хиперпролактинемия

При клинични проучвания се наблюдавана повишаване на медианата на серумния пролактин при пациенти от двата пола, които получават палиперидон. Нежеланите реакции, които могат да предполагат повишаване на нивата на пролактин (напр. аменорея, галакторея, нарушения в менструалния цикъл, гинекомастия), са съобщавани при общо при $< 1\%$ от пациентите.

Ефекти за терапевтичния клас

При антипсихотиците може да възникнат удължаване на QT интервала, камерни аритмии (вентрикуларна фибриляция, вентрикуларна тахикардия), внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsade de pointes.

Съобщават се случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробен емболизъм и тромбоза на дълбоките вени при антипсихотичните лекарствени продукти (с неизвестна честота).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

По принцип, очакваните признаци и симптоми на предозиране се изразяват в усилване на известните фармакологични ефекти на палиперидон, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония, удължаване на QT интервала и екстрапирамидни симптоми. Torsade de pointes и камерни фибрилации се съобщават при пациент в случай на предозиране на перорален

палиперидон. В случай на остро предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети различни лекарства.

Лечение

Когато се преценяват терапевтичните нужди и периода на възстановяване, трябва да се има предвид естеството на лекарствения продукт с удължено освобождаване и дългия полуживот на елиминиране на палиперидон. Палиперидон няма специфичен антидот. Трябва да се приложат общи поддържащи мерки. Трябва да се осигурят и поддържат свободни дихателни пътища, насищане с кислород и вентилиране.

Трябва да започне незабавно наблюдение на сърдечно-съдовата система, което да включва продължително електрокардиографско мониториране за евентуални аритмии. Хипотонията и циркулаторният колапс трябва да бъдат лекувани със съответните мерки, като интравенозни вливания на течности и/или симпатикомиметици. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да бъдат приложени антихолинергични средства. Непосредственото наблюдение и проследяване трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX13

Палиперидон съдържа рацемична смес от (+)- и (-)-палиперидон.

Механизъм на действие

Палиперидон е селективен блокер на ефектите на моноамина, чиито фармакологични свойства са различни от тези на традиционните невролептици. Палиперидон се свързва здраво със серотонинергичните 5-HT₂- и допаминергичните D₂-рецептори. Палиперидон блокира също алфа 1-адренергичните рецептори и в по-слаба степен H₁-хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Фармакологичната активност на (+)- и (-) енантиомерите на палиперидон са количествено и качествено сходни.

Палиперидон не се свързва с холинергичните рецептори. Въпреки че палиперидон е мощен D₂-антагонист, поради което се смята, че той овладява позитивните симптоми на шизофрения, той предизвиква по-слаба каталепсия и по-слабо намалява моторните функции в сравнение с традиционните невролептици. Преобладаващият централен антагонизъм спрямо серотонин може да намали потенциала на палиперидон да причинява екстрапирамидни нежелани реакции.

Клинична ефикасност

Остро лечение на шизофрения

Ефикасността на палиперидон за остро лечение на шизофрения е установена в четири краткосрочни (едно 9-седмично и три 13-седмични), двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с фиксирана доза за лечение на хоспитализирани възрастни пациенти с остър рецидив, които отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Фиксираните дози палиперидон при тези проучвания са прилагани на ден 1-ви, 8-ми и 36-ти в 9-седмичното проучване и допълнително на ден 64-ти от 13-седмичните проучвания. По време на острото лечение на шизофрения с палиперидон не се налага допълнително добавяне на перорални антипсихотици.

Първичната крайна точка за ефикасност е намаление на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)), както е показано на следващата таблица. PANSS представлява валидиран многоелементен списък, съставен от пет фактора за оценка на позитивните симптоми, негативните симптоми, неорганизираните мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и тревожност/депресия. Функционирането е оценено с

помощта на скалата за Лична и социална активност (Personal and Social Performance scale (PSP)). PSP е валидирана скала, оценявана от лекаря, която измерва личното и социалното функциониране в четири сфери: социално полезна активност (работа и обучение), лични и социални връзки, грижи за себе си и неадекватно и агресивно поведение.

В 13-седмичното проучване (n=636), сравняващо три фиксирани дози палиперидон (първоначална инжекция в делтоидния мускул от 150 mg, последвана от 3 дози в седалищния или делтоидния мускул или от 25 mg/4 седмици, 100 mg/4 седмици или 150 mg/4 седмици) с плацебо, всичките три дози палиперидон превъзхождат плацебо при подобряване на общия скор по PANSS. В това проучване при терапевтичните групи както с 100 mg/4 седмици, така и с 150 mg /4 седмици, ноне и 25 mg/4 седмици, се наблюдава статистическо превъзходство спрямо плацебо по отношение на скор по PSP. Тези резултати потвърждават ефикасността по време на цялата продължителност на лечението и подобряването на PANSS, които се наблюдават още на ден 4-ти със значимо отделяне от плацебо на групите с 25 mg и 150 mg палиперидон на ден 8-ми.

Резултатите от други проучвания показват статистически значими резултати в полза на палиперидон, с изключение на дозата от 50 mg при едно проучване (вж. таблицата по-долу).

Общ скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) – промяна от изходно ниво до крайна точка – Приписано последно наблюдение (LOCF) за изпитвания R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 и R092670-PSY-3007: Група за първичен анализ на ефикасността					
	Плацебо	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Средно изходно ниво (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Средна промяна (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
P-стойност (спрямо плацебо)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Средно изходно ниво (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Средна промяна (SD)	-4,1 (21,01)	--	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
P-стойност (спрямо плацебо)	--		0,193	0,019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Средно изходно ниво (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	--
Средна промяна (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
P-стойност (спрямо плацебо)	--	0,015	0,017	<0,001	
R092670-SCH-201	n = 66		n = 63	n = 68	
Средно изходно ниво (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Средна промяна (SD)	6,2 (18,25)	--	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	--
P-стойност (спрямо плацебо)	--		0,001	<0,0001	

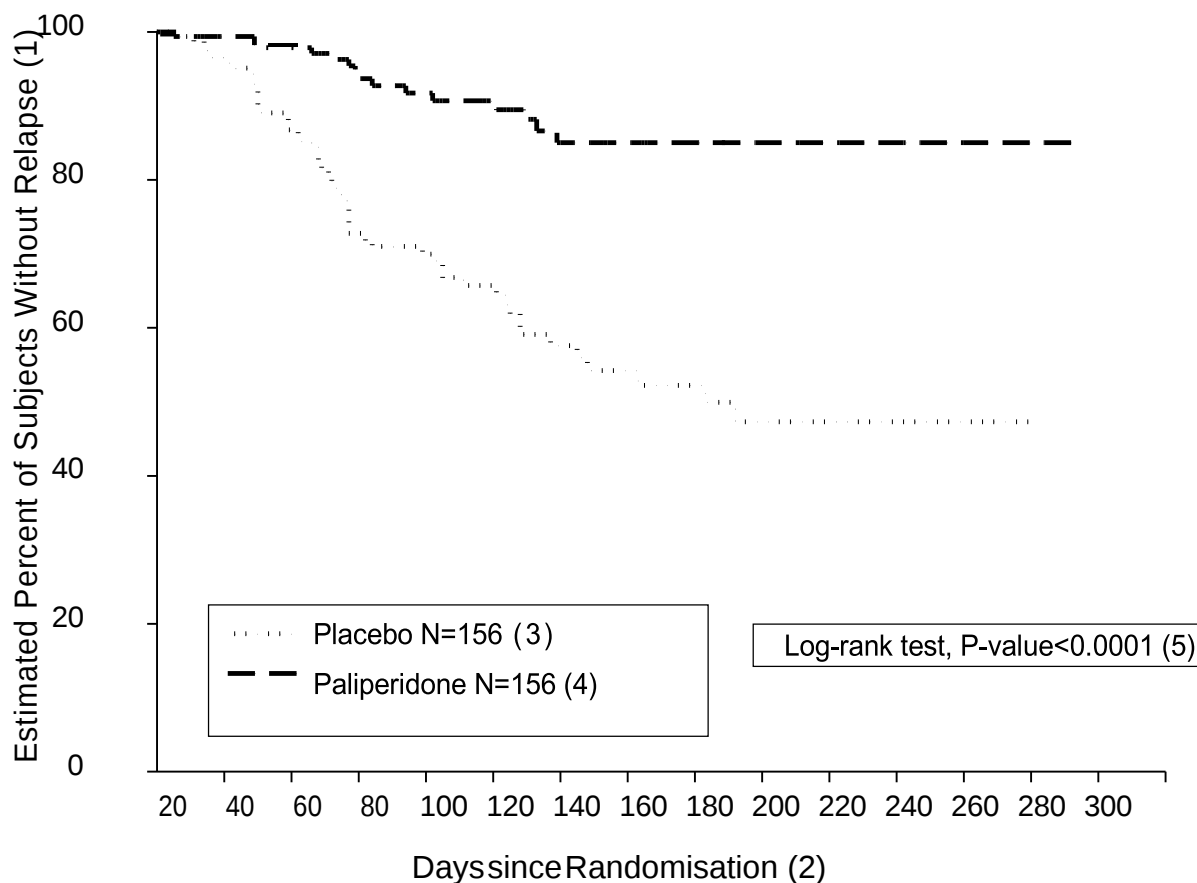
* За проучване R092670-PSY-3007 е приложена начална доза от 150 mg на всички участници в терапевтичните групи с палиперидон на ден 1-ви, последвана след това от определената доза.

Забележка: Отрицателната промяна в резултата означава подобрение.

Поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения
Ефикасността на палиперидон за поддържане на контрола на симптомите и отлагане във времето на рецидив при шизофрения е установена при по-дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с гъвкава доза, включващо 849 възрастни пациенти, които не са в старческа възраст и отговарят на критериите за шизофрения по DSM-IV. Това проучване включва 33-седмично открито остро лечение и стабилизираща фаза, рандомизирана, двойно-сляпа, плацебо-контролирана фаза за наблюдение за поява на рецидив и 52-седмично открито продължение. Дозите на палиперидон в това проучване включват 25, 50, 75 и 100 mg, прилагани месечно; дозата от 75 mg е позволена само по време на 52-седмично отворено продължение.

Първоначално участниците получават нефиксирани дози (25-100 mg) палиперидон по време на 9-седмичния преходен период, последвани от 24-седмичен поддържащ период, при които се изисква участниците да имат скор по PANSS от ≤ 75 . Корекции на дозите се допускат само през

първите 12 седмици на поддържащия период. Общо 410 стабилизирани пациенти са рандомизирани или на палиперидон (медиана на продължителност 171 дни [диапазон 1 ден до 407 дни]), или на плацебо (медиана на продължителност 105 дни [диапазон 8 дни до 441 дни]), докато получат рецидив на симптомите на шизофрения в двойно-сляпата фаза с променлива продължителност. Проучването е преустановено по-рано по причини касаещи ефикасността, тъй като се наблюдава значимо по-дълъг период до рецидив ($p < 0,0001$, фигура 1) при пациентите, лекувани с палиперидон, отколкото при тези с плацебо (коефициент на риск = 4,32; 95%CI: 2,4-7,7).



Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за време до рецидив – Междинен анализ (популация за междинен intent-to-treat анализ)

- (1) Изчислен процент участници без рецидив
- (2) Дни след рандомизацията
- (3) Плацебо N = 156
- (4) Палиперидон N = 156
- (5) Логаритмично преобразуван рангов тест, P-стойност < 0,0001

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с палиперидон във всички подгрупи на педиатричната популация при шизофрения. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Палиперидонов палмитат е естер на палмитиновата киселина - предлекарство на палиперидон. Поради изключително слабата му разтворимост във вода, палиперидонов палмитат се разтваря

бавно след интрамускулно инжектиране, преди да бъде хидролизиран до палиперидон и абсорбиран в системното кръвообращение. След еднократна интрамускулна доза плазмените концентрации на палиперидон постепенно се повишават до достигане на максимални стойности при медиана на $t_{\max}$ 13 дни. Освобождаването на активното вещество започва още на ден 1-ви и продължава най-малко 4 месеца.

След интрамускулно приложение на единични дози (25-150 mg) в делтоидния мускул средно се наблюдава 28% по-висока $C_{\max}$ в сравнение с инжекция в седалищния мускул. Двете начални интрамускулни инжекции в делтоидния мускул от 150 mg на ден 1-ви и 100 mg на ден 8-ми спомагат за бързо получаване на терапевтични концентрации. Профилът на освобождаване и схемата на прилагане на палиперидон водят до постоянни терапевтични концентрации. Общата експозиция на палиперидон след прилагане на палиперидон е пропорционална на дозата в дозовия диапазон 25-150 mg и по-малко от епропорционална на дозата за $C_{\max}$ при дози, надвишаващи 50 mg. Средното съотношение пикова-най-ниска концентрация в стационарно състояние за доза палиперидон от 100 mg е 1,8 след прилагане в седалищния мускул и 2,2 след прилагане в делтоидния мускул. Медианата на привидния полуживот на палиперидон след прилагане на палиперидон в дозовия диапазон 25-150 mg варира от 25-49 дни.

Абсолютната бионаличност на палиперидонов палмитат след прилагане на палиперидон е 100%.

След прилагането на палиперидонов палмитат (+) и (-) енантиомерите на палиперидон се взаимопревръщат, достигайки съотношение на AUC (+) към (-) от приблизително 1,6-1,8.

Свързването с плазмени протеини на рацемичен палиперидон е 74%.

Биотрансформация и елиминиране

Една седмица след прилагането на еднократна перорална доза 1 mg ^{14}C -палиперидон с незабавно освобождаване 59% от дозата се екскретира непроменена с урината, което показва, че палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Приблизително 80% от приложената радиоактивност се открива в урината и 11% във фекалиите. Идентифицирани са четири метаболитни пътя *in vivo*, като нито един не е отговорен за повече от 6,5% от дозата: деалкилиране, хидроксилиране, дехидрогениране и отделяне на бензисоксазол. Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизма на палиперидон, *in vivo* няма данни, че тези изоензими играят значима роля в метаболизма на палиперидон. Популационните фармакокинетични анализи не показват забележима разлика в привидния клирънс на палиперидон след прилагане на перорален палиперидон между екстензивни и слаби метаболитатори на CYP2D6 субстрати. *In vitro* тестовете с човешки чернодробни микрозоми показват, че палиперидон не инхибира в значителна степен метаболизма на лекарствата, метаболизиращи чрез цитохром P450 изоензимите, включително CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

Проучванията *in vitro* показват, че палиперидон е субстрат на P-gp и слаб инхибитор на P-gp при високи концентрации. Липсват данни *in vivo* и клиничната значимост е неизвестна.

Дългодействащ палиперидонов палмитат за инжекционно приложение спрямо перорален палиперидон с удължено освобождаване

Niapelf е предназначен да доставя палиперидон за период от един месец, докато пероралният палиперидон с удължено освобождаване се прилага ежедневно. Началната схема за палиперидон (150 mg/100 mg в делтоидния мускул на ден 1-ви/ден 8-ми) е предназначена за бързо получаване на концентрации на палиперидон в стационарно състояние, когато терапията се започне без употребата на перорално лекарство.

По принцип началните плазмени нива с палиперидон инжекция са в рамките на диапазона на експозиция, наблюдаван с 6-12 mg перорален палиперидон с удължено освобождаване. Използването на начална схема на палиперидон инжекция позволява пациентите да останат в този прозорец на експозиция от 6-12 mg перорален палиперидон с удължено

освобождаване дори в дните на най-ниската концентрация преди следващата доза (ден 8-ми и ден 36-ти). Поради разликата в медианите на параметрите на фармакокинетичните профили на двата лекарствени продукта, трябва да се обръща особено внимание при извършването на директно сравнение на техните фармакокинетични свойства.

Чернодробно увреждане

Палиперидон не се метаболизира екстензивно в черния дроб. Въпреки че не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с чернодробно увреждане, не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. При едно проучване с перорален палиперидон при хора с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), плазмените концентрации на свободния палиперидон са подобни на тези при здрави пациенти. Не са провеждани проучвания на палиперидон при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Отделянето на единична перорална доза палиперидон таблетки 3 mg с удължено освобождаване е проучено при участници с различна степен на бъбречна функция. Елиминирането на палиперидон намалява с намаляването на изчисления креатининов клирънс. Общият клирънс на палиперидон е намален при хора с увредена бъбречна функция средно с 32% при леко ($\text{CrCl} = 50$ до < 80 ml/min), 64% при умерено ($\text{CrCl} = 30$ до < 50 ml/min) и 71% при тежко ($\text{CrCl} = 10$ до < 30 ml/min) бъбречно увреждане съответно на средно увеличение на експозицията (AUC_{inf}) от 1,5, 2,6 и 4,8 пъти в сравнение със здрави участници. Въз основа на ограничен брой наблюдения с Nuprel, при участници с леко бъбречно увреждане и фармакокинетични симулации се препоръчва намалена доза (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ не показва данни за свързани с възрастта разлики във фармакокинетиката.

Индекс на телесна маса (ИТМ)/телесно тегло

Фармакокинетичните проучвания с палиперидонов палмитат показват малко по-ниски (10-20%) плазмени концентрации на палиперидон при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване в сравнение с пациенти с нормално тегло (вж. точка 4.2).

Раса

Фармакокинетичният популационен анализ на данни от проучвания с перорален палиперидон не дава данни за различия, свързани с расата, във фармакокинетиката на палиперидон след прилагане на палиперидон инжекция.

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики при мъжете и жените.

Тютюнопушене

Въз основа на проучвания *in vitro* с използване на човешки чернодробни ензими е установено, че палиперидон не е субстрат на CYP1A2, следователно тютюнопушенето не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на палиперидон. Ефектът на тютюнопушенето върху фармакокинетиката на палиперидон не е проучван с палиперидон инжекция. Популационният фармакокинетичен анализ въз основа на данни при перорален палиперидон таблетки с удълженоосвобождаване показва незначително по-малка експозиция на палиперидон при пушачите в сравнение с непушачите. Малко вероятно е тази разлика да е от клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитванията за токсичност при многократно интрамускулно приложение на палиперионов палмитат (лекарствена форма за приложение веднъж месечно) и перорално приложение на палиперидон при плъхове и кучета показват главно фармакологични ефекти, като седация и пролактин-медираните ефекти върху млечните жлези и гениталиите. При животни, третирани с палиперионов палмитат, се наблюдава възпалителна реакция на мястото на интрамускулната инжекция. Понякога се образува абсцес.

В проучвания за репродукцията при плъхове с перорален рисперидон, който екстензивно се превръща в палиперидон при плъхове и хора, се наблюдават нежелани ефекти върху теглото при раждане и върху преживяемостта на потомството. Не се наблюдава ембриотоксичност или малформации след интрамускулно прилагане на палиперионов палмитат на бременни плъхове до най-високите дози (160 mg/kg/ден), съответстващо на 4,1 пъти нивото на експозиция при хора на максималната препоръчителна доза от 150 mg. Други допаминови антагонисти, приложени на бременни животни, причиняват негативни ефекти върху способността за учене и двигателното развитие при потомството.

Палиперионов палмитат и палиперидон не са генотоксични. При изпитвания за карциногенност на перорален рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличен брой аденоми на хипофизната жлеза (при мишки), аденоми на панкреаса (при плъхове) и аденоми на млечната жлеза (и при двата вида). Карциногенният потенциал на интрамускулно инжектирания палиперионов палмитат е оценен при плъхове. При женски плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденокарциноми на млечната жлеза при 10, 30 и 60 mg/kg/месец. При мъжките плъхове се наблюдава статистически значимо увеличение на аденоми и карциноми на млечната жлеза при 30 и 60 mg/kg/месец, което е 1,2 и 2,2 пъти ниво на експозиция при максимално препоръчителната при хора доза от 150 mg. Тези тумори могат да се свържат с продължителния допамин D2 антагонизъм и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20
Макрогол
Лимонена киселина монохидрат (Е-330)
Динатриев фосфат
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев хидроксид (Е-524) (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (цикличенолефинов съполимер) с бутало, ограничител на буталото, предпазител и капачка на върха (бромобутилова гума), с 22G, 1½-инчова обезопасена игла (0,72 mm x 38,1 mm) и 23G, 1-инчова обезопасена игла (0,64 mm x 25,4 mm).

Видове опаковки:

Опаковката съдържа 1 предварително напълнена спринцовка и 2 игли.

Опаковка за започване на лечението:

Всяка опаковка съдържа 1 опаковка Niapelf 150 mg и 1 опаковка Niapelf 100 mg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

или

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

Върху разпечатаната листовка на лекарствения продукт трябва да фигурира името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да изпълнява изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 25 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 25 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (Е-330), динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (Е-524), вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1 предварително напълнена спринцовка

2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Niapelf 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Niapelf 25 mg инжекция
палиперидон
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0.25 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 50 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 50 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (Е-330), динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (Е-524), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1 предварително напълнена спринцовка

2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Niapelf 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Niapelf 50 mg инжекция
палиперидон
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0.5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 75 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (Е-330), динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (Е-524), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1 предварително напълнена спринцовка

2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Niapelf 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Niapelf 75 mg инжекция
палиперидон
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0.75 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 100 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (Е-330), динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (Е-524), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1 предварително напълнена спринцовка

2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Niapelf 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Niapelf 100 mg инжекция
палиперидон
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 150 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (E-330), динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (E-524), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

1 предварително напълнена спринцовка

2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Niapelf 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Niapelf 150 mg инжекция
палиперидон
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1.5 ml

6. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО
ВЪНШЕН ЕТИКЕТ (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 150 mg
Niapelf 100 mg
инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Niapelf 150 mg: Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 150 mg палиперидон.
Niapelf 100 mg: Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 100 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (E-330), динатриев фосфат, натриевдихидроген фосфат монохидрат, натриев хидроксид (E-524), вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка съдържа 2 предварително напълнени спринцовки

1 предварително напълнена спринцовка с палиперидон 150 mg и 2 игли

1 предварително напълнена спринцовка с палиперидон 100 mg и 2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Niapelf 100 mg
Niapelf 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

РС:

SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (150 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА,
КОМПОНЕНТ НА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО – БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 150 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (Е-330), динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (Е-524), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Ден 1

1 предварително напълнена спринцовка

2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Niapelf 150 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (100 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА,
КОМПОНЕНТ НА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО - БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niapelf 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
палиперидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа палиперидонов палмитат, еквивалентен на 100 mg палиперидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 20, макрогол, лимонена киселина монохидрат (Е-330), динатриев фосфат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (Е-524), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Ден 8

1 предварително напълнена спринцовка

2 игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1795/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Niapelf 100 mg

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Niapelf 25 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 50 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 75 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 100 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Niapelf 150 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

палиперидон (paliperidone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Niapelf и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Niapelf
3. Как да използвате Niapelf
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Niapelf
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Niapelf и за какво се използва

Niapelf съдържа активното вещество палиперидон, което принадлежи към групата на антипсихотичните лекарства и се използва като поддържащо лечение за симптомите на шизофрения при възрастни пациенти, стабилизирани с палиперидон или рисперидон.

Ако в миналото сте показали повлияване от палиперидон или рисперидон и имате леки до умерени симптоми, Вашият лекар може да започне лечение с Niapelf без предварително стабилизиране с палиперидон или рисперидон.

Шизофренията е заболяване с „позитивни“ и „негативни“ симптоми. „Позитивни“ означава проява на симптоми, които нормално не се наблюдават. Например човек с шизофрения може да чува гласове или да вижда неща, които не съществуват (наречени халюцинации), да вярва в неща, които не са верни (изопачено възприемане на действителността) или да се чувства необичайно подозрителен към другите. „Негативни“ означава липса на поведение или чувства, които нормално съществуват. Например човек с шизофрения може да изглежда затворен в себе си и изобщо да не реагира емоционално или да има затруднения да говори по ясен и логичен начин. Хората с това заболяване може да се чувстват депресирани, да изпитват тревожност, чувство за вина или да са напрегнати.

Палиперидон може да помогне за облекчаване симптомите на Вашето заболяване и да предотврати тяхното възобновяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Niapelf

Не използвайте Niapelf

- ако сте алергични към палиперидон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към друго антипсихотично лекарство, включително веществото рисперидон.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Niapelf. Това лекарство не е проучено при пациенти в старческа възраст с деменция. Обаче, при пациенти в старческа възраст с деменция, които са лекувани с други подобни видове лекарства, може да има повишен риск от инсулт или смърт (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции).

Всички лекарства имат нежелани реакции, а някои от нежеланите реакции на това лекарство могат да влошат симптомите на други заболявания. Поради тази причина е особено важно да обсъдите с Вашия лекар всяко от посочените по-долу състояния, което потенциално може да се влоши по време на лечението с това лекарство:

- ако имате паркинсонова болест
- ако някога Ви е била поставена диагноза за заболяване, чиито симптоми включват висока температура и скованост на мускулите (познато още като злокачествен невролептичен синдром)
- ако някога сте имали необичайни движения на езика или лицето (тардивна дискинезия),
- ако Ви е известно, че в миналото сте имали ниски нива на белите кръвни клетки (което може да е било или да не е било следствие от други лекарства)
- ако имате диабет или сте предразположени към диабет
- ако сте имали рак на гърдата или тумор на хипофизната жлеза в мозъка,
- ако имате сърдечно заболяване или лечение на сърдечно заболяване, което води до предразположение към ниско кръвно налягане
- ако имате ниско кръвно налягане при внезапно преминаване от легнало в седнало или изправено положение
- ако имате епилепсия
- ако имате проблеми с бъбреците
- ако имате проблеми с черния дроб
- ако имате продължителна и/или болезнена ерекция
- ако имате проблеми с контролирането на телесната температура или прегряване,
- ако имате необичайно високи нива на хормона пролактин в кръвта или ако вероятно имате пролактин-зависим тумор
- ако Вие или някой друг във Вашето семейство има анамнеза за кръвни съсиреци, тъй като антипсихотичните лекарства се свързват с образуването на кръвни съсиреци.

Ако имате някое от тези заболявания, моля, информирайте Вашия лекар, тъй като той/тя може да коригира дозата Ви или да Ви наблюдава за известно време.

В много редки случаи при пациентите, приемащи това лекарство, се наблюдава опасно нисък брой на определен вид бели кръвни клетки в кръвта, необходими за борба с инфекциите и затова Вашият лекар може да провери броя на белите Ви кръвни клетки.

Рядко могат да възникнат алергични реакции след получаване на инжекции палиперидон, дори и ако преди това сте понасяли добре перорален рисперидон или перорален палиперидон. Потърсете медицинска помощ веднага, ако получите обрив, подуване на гърлото, сърбеж или проблеми с дишането, тъй като това може да са признаци на сериозна алергична реакция.

Това лекарство може да доведе до повишаване на Вашето тегло. Значителното увеличение на теглото може да има неблагоприятен ефект върху здравето Ви. Вашият лекар трябва редовно да измерва телесното Ви тегло.

При пациенти, приемащи това лекарство, се наблюдава поява на захарен диабет или влошаване на съществуващ захарен диабет и затова Вашият лекар трябва да Ви прегледа за признаци на висока кръвна захар. При пациенти с установен захарен диабет трябва редовно да се следи нивото на глюкозата в кръвта.

Тъй като това лекарство може да потисне позивите за повръщане, има вероятност то да маскира нормалния отговор на организма към поглъщането на токсични вещества или други заболявания.

По време на операция на окото за помътняване на лещата (катаракта или перде), зеницата (черният кръг в средата на окото), може да не се разшири до необходимия размер. Също така по време на операция ирисът (оцветената част на окото) може да загуби тонус, което може да доведе до увреждане на очите. Ако планирате операция на окото, не забравяйте да информирате Вашия очен лекар, че приемате това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за хора под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Niapelf

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Ако приемате това лекарство с карбамазепин (antiepileptично лекарство и стабилизатор на настроението), може да се наложи промяна на дозата на това лекарство.

Тъй като това лекарство действа основно в мозъка, влиянието на други лекарства, които също действат в мозъка, може да доведе до усилване на нежелани реакции като сънливост или други реакции на мозъка, например други лекарства за психични разстройства, опиоиди, антихистамини и лекарства за сън.

Тъй като това лекарство може да понижи кръвното налягане, трябва да се обърне особено внимание, когато това лекарство се използва с други лекарства, които понижават кръвното налягане.

Това лекарство може да намали ефекта на лекарства против паркинсонова болест и синдрома на неспокойните крака (например леводопа).

Това лекарство може да предизвика отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), проявяващи се като дълъг период за преминаване на импулс през определена част от сърцето (известно като „удължаване на QT интервала“). Други лекарства, които имат този ефект, включват някои лекарства, използвани за лечение на ритъмни нарушения на сърцето или за лечение на инфекции, както и други антипсихотици.

Ако сте склонни към развиване на гърчове, това лекарство може да увеличи вероятността да ги получите. Други лекарства, които имат този ефект, включват някои лекарства, използвани за лечение на депресия или на инфекции, както и други антипсихотици.

Niapelf трябва да се използва с повишено внимание с лекарства, които повишават активността на централната нервна система (психостимуланти като метилфенидат).

Niapelf с алкохол

Употребата на алкохол трябва да се избягва.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не трябва

да използвате това лекарство по време на бременност, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Следните симптоми могат да се появят при новородени, чиито майки са използвали палиперидон през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми потърсете Вашия лекар.

Това лекарство може да преминава от майката към бебето посредством кърмата и може да навреди на детето. Поради това не трябва да кърмите, когато използвате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

По време на лечението с това лекарство може да възникнат замайване, силна умора и проблеми със зрението (вж. точка 4). Това трябва да се има предвид в случаите, когато се изисква пълно внимание, например при шофиране или работа с машини.

Niapelf съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Niapelf

Това лекарство се прилага от Вашия лекар или друг медицински специалист. Вашият лекар ще Ви каже кога имате нужда от Вашата следваща инжекция. Важно е да не пропускате Вашата планирана доза. Ако не можете да спазите уговорения Ви час при лекаря, уверете се, че сте позвънили своевременно на Вашия лекар, за да се уговори друг час възможно най-скоро.

Вие ще получите първата инжекция (150 mg) и втората инжекция (100 mg) от това лекарство в горната част на ръката приблизително през 1 седмица. След това ще Ви бъде поставяна инжекция (от 25 mg до 150 mg) веднъж месечно или в горната част на ръката, или в седалището.

Ако Вашият лекар смени лечението Ви от rispиперидон инжекция с продължително действие на това лекарство, Вие ще получите първата си инжекция от това лекарство (от 25 mg до 150 mg) или в горната част на ръката, или в седалището в деня, заплануван за следващата инжекция. След това ще Ви бъде поставяна инжекция (от 25 mg до 150 mg) веднъж месечно или в горната част на ръката, или в седалището.

В зависимост от симптомите Вашият лекар може да увеличи или намали количеството на лекарството, което получавате, с едно ниво на дозата по време на планираната Ви месечна инжекция.

Пациенти с бъбречни проблеми

Вашият лекар може да коригира дозата на това лекарство на базата на бъбречната Ви функция. Ако имате леки бъбречни проблеми, Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза. Ако имате умерени или тежки бъбречни проблеми това лекарство не трябва да се използва.

Старческа възраст

Вашият лекар може да намали дозата на това лекарство, ако бъбречната Ви функция е намалена.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Niapelf

Това лекарство ще Ви бъде приложено под медицинско наблюдение и затова е малко вероятно да Ви бъде приложено повече от необходимото.

Пациенти, на които е бил приложен твърде много палиперидон, може да получат следните симптоми: сънливост или седация, ускорен сърдечен ритъм, ниско кръвно налягане, отклонения в електрокардиограма (проследяване на електрическата активност на сърцето) или забавени или необичайни движения на лицето, тялото, ръцете или краката.

Ако сте спрели използването на Niapelf

Ако спрете да получавате Вашите инжекции, ефектите на лекарството ще се изгубят. Не трябва да спирате това лекарство, освен ако не Ви е казано от Вашия лекар, тъй като симптомите Ви могат да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако:

- имате кръвни съсиреци във вените и по-специално в краката (симптомите включват подуване, болка и зачервяване на крака), които може да се придвижат по кръвоносните съдове към белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане. Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно потърсете лекарски съвет.
- имате деменция и получите внезапна промяна в психичното състояние или внезапна слабост, или скованост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна, или неясен говор, дори и за кратък период от време. Това може да са симптоми на удар.
- имате висока температура, скованост на мускулите, потене или понижено ниво на съзнанието (нарушение, известно като невролептичен малигнен синдром). Може да е необходим незабавно медицинско лечение.
- сте мъж и получите продължителна и болезнена ерекция. Това се нарича приапизъм. Може да е необходимо незабавно медицинско лечение.
- имате неволеви ритмични движения на езика, устата и лицето. Може да се наложи спиране на лечението с палиперидон.
- получите тежка алергична реакция, характеризираща се с треска, подуване на устата, лицето, устните и езика, недостиг на въздух, сърбеж, кожен обрив, а понякога и спадане на кръвното налягане (симптоми на анафилактична реакция). Рядко могат да възникнат алергични реакции след получаване на инжекции палиперидон, дори и ако преди това сте понасяли добре перорален рисперидон или перорален палиперидон.
- планирате операция на окото, не забравяйте да информирате Вашия очен лекар, че приемате това лекарство. По време на операция на окото за помътняване на лещата (катаракта), ирисът (оцветената част на окото) може да загуби тонус по време на операцията (известно като „флопи ирис синдром“), което може да доведе до увреждане на окото.
- Ви е известно, че имате опасно нисък брой на определен вид бели кръвни клетки, необходими за борба с инфекциите, в кръвта.

Могат да се появят следните нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- трудно заспиване или поддържане на съня.

Чести нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 души

- симптоми на настинка, инфекция на пикочните пътища, грипоподобно заболяване
- палиперидон може да повиши нивото на хормона, наречен „пролактин“, което се установява с кръвни изследвания (може да има или да няма симптоми). Когато се появят симптоми на висок пролактин, те може да включват: при мъжете – подуване на гърдите, затруднено постигане и поддържане на ерекция или други сексуални дисфункции; при жените – дискомфорт в гърдите, отделяне на кърма от гърдите, пропуснати менструални цикли или други проблеми с месечния цикъл

- висока кръвна захар, повишаване на теглото, загуба на тегло, намален апетит
- раздразнителност, депресия, тревожност
- паркинсонизъм: това състояние може да включва: забавени или нарушени движения, усещане за скованост или напрегнатост на мускулите (което прави движенията Ви резки), а понякога дори усещане за „застиване” и после възстановяване на движението. Други признаци за паркинсонизъм включват бавна походка с провлачени крачки, тремор в покой, обилно слюноотделяне и/или лигавене и загуба на изражение на лицето
- безпокойство, сънливост или намалено внимание
- дистония: това е състояние, при което се наблюдават забавени или продължителни неволеви контракции на мускулите. Дистонията може да засегне всяка част от тялото (и да доведе до необичайна стойка), но често се наблюдава при лицевите мускули, изразена в необичайни движения на очите, устата, езика или челюстта
- замаяност
- дискинезия: това е състояние, при което се наблюдават неволеви движения на мускулите и може да включва повтарящи се, спастични или гърчови движения, или потрепвания
- тремор (треперене)
- главоболие
- ускорен сърдечен ритъм
- високо кръвно налягане
- кашлица, запушен нос
- коремни болки, повръщане, гадене, запек, диария, лошо храносмилане, зъбобол
- повишени стойности на чернодробните трансминази в кръвта
- болка в костите или мускулите, болки в гърба, болки в ставите
- спиране на менструалния цикъл
- висока температура, слабост, отпадналост (умора)
- реакция на мястото на инжектиране, включваща сърбеж, болка или подуване.

Нечести нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 100 души

- пневмония, гръдна инфекция (бронхит), инфекция на дихателните пътища, инфекция на синусите, инфекция на пикочния мехур, инфекция на ухото, гъбична инфекция на ноктите, тонзилит, инфекция на кожата
- намален брой бели кръвни клетки, намален брой на вида бели кръвни клетки, които спомагат за защитата срещу инфекции, анемия
- алергична реакция
- поява или влошаване на диабет, повишено ниво на инсулин (хормон, контролиращ нивото на кръвната захар) в кръвта
- повишен апетит
- загуба на апетит, водеща до недोхранване и ниско телесно тегло
- повишени триглицериди (масти) в кръвта, повишено ниво на холестерол в кръвта
- нарушение на съня, приповдигнато настроение (мания), намалено сексуално желание, нервност, кошмари
- късна дискинезия (потрепващи или резки движения, които не можете да контролирате, на лицето, езика или други части на тялото). Незабавно кажете на Вашия лекар, ако у Вас се появят неволни ритмични движения на езика, устата и лицето. Може да се наложи спиране на лечението с това лекарство.
- припадъци, непреодолимо желание за движение на части на тялото, замаяност при изправяне, нарушена концентрация, проблеми с речта, загуба на вкуса или променен вкус, намалена чувствителност на кожата към болка и допир, усещане за мравучкане, боцкане или изтръпване на кожата
- замъглено зрение, инфекция на окото или конюнктивит, сухота в очите
- световъртеж (вертиго), шум в ушите, болка в ушите
- прекъсване на проводимостта между горните и долните части на сърцето, необичайни електрически импулси на сърцето, удължаване на QT интервала на сърцето, ускорен

сърдечен ритъм при изправяне, забавена сърдечна честота, промени в записа на електрическите сигнали на сърцето (електрокардиограма или ЕКГ), сърцебиене (палпитации)

- ниско кръвно налягане, ниско кръвно налягане при изправяне (затова някои хора, приемащи това лекарство, може да се почувстват зле, замаяни или да припаднат при внезапно преминаване от легнало в седнало или изправено положение)
- задух, възпалено гърло, кръвотечение от носа
- коремен дискомфорт, инфекция на стомаха или червата, затруднено преглъщане, сухота в устата
- засилено отделяне на газове
- повишени стойности на ГГТ (чернодробен ензим, наречен гама-глутамил трансфераза) в кръвта, повишени стойности на чернодробните ензими в кръвта
- уртикария (или копривна треска), сърбеж, обрив, косопад, екзема, суха кожа, зачервяване на кожата, акне, абсцес под кожата
- повишени нива на СРК (креатин фосфокиназа) в кръвта, ензим, който понякога се отделя при мускулна травма
- мускулни спазми, скованост на ставите, отслабване на мускулите
- инконтиненция (изпускане) на урина, често уриниране, болка при уриниране
- еректилна дисфункция, нарушена еякулация, пропуснати менструални цикли или други проблеми с месечния цикъл (жени), развиване на гърди при мъжете, сексуална дисфункция, болки в гърдата, отделяне на кърма от гърдите
- подуване на лицето, устата, очите или устните, подуване на тялото, ръцете или краката
- повишена телесна температура
- промяна в походката
- болка в гърдите, гръден дискомфорт, призяване
- втвърдяване на кожата
- падане.

Редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция на окото
- кожно възпаление, причинено от акари, сърбеж и люспи по скалпа или кожата
- повишен брой еозинофили (вид бели кръвни клетки) в кръвта
- намален брой тромбоцити (кървни клетки, които спомагат за спиране на кръвенето)
- треперене на главата
- неадекватна секреция на хормона, който контролира обема на урината
- захар в урината
- животозастрашаващи усложнения на неконтролиран диабет
- ниска кръвна захар
- прекомерен прием на вода
- липса на движение или отговор в будно състояние (кататония)
- обърканост
- ходене на сън
- липса на емоции
- невъзможност за достигане на оргазъм
- злокачествен невролептичен синдром (обърканост, понижено ниво или загуба на съзнание, много висока температура и тежка мускулна скованост), проблеми с кръвоносните съдове в мозъка, включително внезапно спиране на кръвоснабдяването на мозъка (инсулт или миниинсулт), липса на реакция на стимули, загуба на съзнание, понижено ниво на съзнание, конвулсии (гърчове), нарушено равновесие
- нарушена координация
- глаукома (повишено налягане в очната ябълка)
- проблеми с движението на очите, въртене на очите, свръхчувствителност на очите към светлина, прекомерно сълзене, зачервяване на очите
- предсърдно мъждене (необичаен сърдечен ритъм), неравномерен сърдечен ритъм

- кръвни съсиреци в белите дробове, предизвикващи болка в гърдите и затруднено дишане. Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно потърсете лекарски съвет
- кръвни съсиреци във вените, особено в краката (симптомите включват подуване, болка и почервяване на крака). Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно потърсете лекарски съвет.
- зачервяване
- затруднено дишане по време на сън (сънна апнея)
- белодробен застой, запушване на дихателните пътища
- хрипове в белите дробове, хриптене
- възпаление на панкреаса, подуване на езика, незадържане на изпражнения, много твърди изпражнения
- запушване на червата
- напукани устни
- кожен обрив, свързан с лекарството, удебеляване на кожата, пърхот
- увреждане на мускулните влакна и болка в мускулите (рабдомиолиза)
- подуване на ставите
- невъзможност за уриниране
- дискомфорт в гърдата, увеличаване на млечните жлези, увеличаване на гърдите
- вагинално течение
- приапизъм (продължителна ерекция, при която може да се наложи оперативно лечение)
- много ниска телесна температура, втрисане, жажда
- симптоми на синдром на отнемане
- събиране на гной в резултат на инфекция на мястото на инжектиране, дълбока кожна инфекция, киста на мястото на инжектиране, посиняване на мястото на инжектиране.

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- опасно нисък брой на определен вид бели кръвни клетки, необходими за борба с инфекциите, в кръвта
- тежка алергична реакция, която се характеризира с висока температура, подуване на устата, лицето, устните или езика, задух, сърбеж, кожен обрив и понякога спад на кръвното налягане
- опасно прекомерен прием на вода
- разстройство на храненето, свързано със съня
- кома в резултат на неконтролиран диабет
- понижено ниво на кислород в някои части на тялото (поради намален кръвоток)
- ускорено, плитко дишане, пневмония в резултат на вдишана храна, нарушение на гласа
- липса на движение на чревната мускулатура, което причинява запушване
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- тежък или животозастрашаващ обрив с мехури и белене на кожата, който може да започне във и около устата, носа, очите и половите органи и да се разпространи по други части на тялото (синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза)
- сериозна алергична реакция с подуване, която може да засегне гърлото и да доведе до затруднено дишане
- промяна в цвета на кожата
- необичайна стойка
- новородените бебета, родени от майки, които са приемали палиперидон по време на бременността, може да получат нежелани лекарствени реакции и/или симптоми на отнемане като раздразнителност, бавни или продължителни мускулни контракции, треперене, сънливост, проблеми с дишането или храненето
- намалена телесна температура
- мъртви кожни клетки на мястото на инжектиране и язва на мястото на инжектиране.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Niapelf

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Niapelf

Активното вещество е палиперидон.

Всяка Niapelf 25 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 39 mg палиперидонов палмитат.

Всяка Niapelf 50 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 78 mg палиперидонов палмитат.

Всяка Niapelf 75 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 117 mg палиперидонов палмитат.

Всяка Niapelf 100 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 156 mg палиперидонов палмитат.

Всяка Niapelf 150 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 234 mg палиперидонов палмитат.

Другите съставки са:

Полисорбат 20

Макрогол

Лимонена киселина монохидрат (E-330)

Динатриев фосфат

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Натриев хидроксид (E-524) (за корекция на pH)

Вода за инжекции

Как изглежда Niapelf и какво съдържа опаковката

Niapelf е бяла до почти бяла инжекционна суспензия с удължено освобождаване в предварително напълнена спринцовка.

Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка и 2 игли.

Опаковка за започване на лечението:

Всяка опаковка съдържа 1 опаковка Niapelf 150 mg и една опаковка Niapelf 100 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +36 (30) 542 207

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.:+43 2236 320038

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Portugal

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

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

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

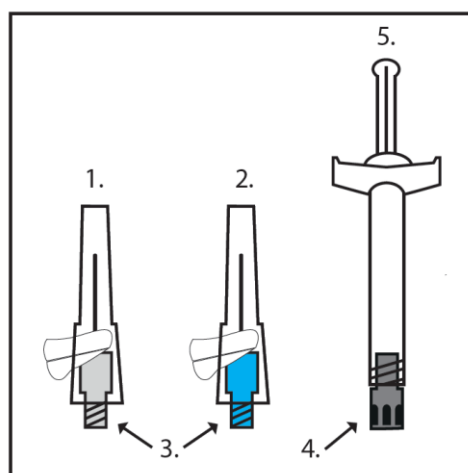
Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/YYYY}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти и трябва да бъде прочетена от медицинските специалисти заедно с пълната информация за предписване (Кратка характеристика на продукта).

Инжекционната суспензия е само за еднократна употреба. Преди прилагане трябва да се огледа визуално за наличието на чужди частици. Спринцовката не трябва да се използва, ако съдържа видими частици.

Опаковката съдържа предварително напълнена спринцовка и 2 обезопасени игли (1½-инчова игла 22G [38,1 mm x 0,72 mm] и 1-инчова игла 23G [25,4 mm x 0,64 mm]) за интрамускулна инжекция. Niapelf се предлага и като опаковка за започване на лечението, която съдържа две предварително напълнени спринцовки (150 mg + 100 mg) и 2 допълнителни обезопасени игли.



1. 22G x 1½" (сив накрайник)

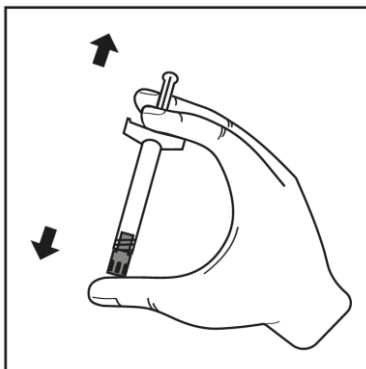
2. 23G x 1" (син накрайник)

3. накрайник

4. капачка

5. предварително напълнена спринцовка

1. Разклатете енергично спринцовката най-малко за 10 секунди, за да се гарантира хомогенност на суспензията.



2. Изберете подходящата игла.

Първата начална доза Niarself (150 mg) трябва да се приложи в Ден 1 в ДЕЛТОИДНИЯ мускул като се използва подходящата игла. Втората начална доза Niarself (100 mg) трябва също да се приложи в ДЕЛТОИДНИЯ мускул една седмица по-късно (Ден 8), използвайки игла, подходяща за инжекция в ДЕЛТОИДНИЯ мускул .

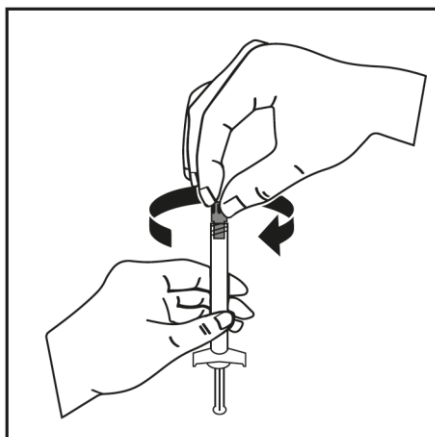
Ако пациентът сменя лечението от рисперидон инжекция с продължително действие на Niarself, първата инжекция Niarself (от 25 mg до 150 mg) може да бъде приложена или в ДЕЛТОИДНИЯ, или в ГЛУТЕАЛНИЯ мускул като се използва подходящата игла за мястото на приложение, във времето когато е запланувана следващата инжекция.

След това месечната поддържаща инжекция може да бъде поставена или в ДЕЛТОИДНИЯ, или в ГЛУТЕАЛНИЯ мускул като се използва подходящата игла за мястото на приложение.

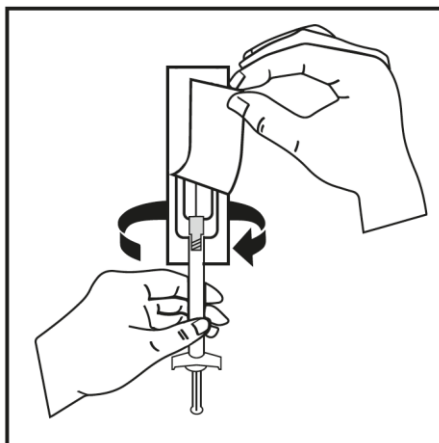
За инжекция в ДЕЛТОИДНИЯ мускул, ако пациентът е с тегло < 90 kg, използвайте 1-инчовата игла **23G** (25,4 mm x 0,64 mm) (иглата със **син** накрайник); ако пациентът е с тегло ≥ 90 kg, използвайте 1½-инчовата игла **22G** (38,1 mm x 0,72 mm) (иглата със **сив** накрайник).

За инжекция в СЕДАЛИЩНИЯ мускул използвайте 1½-инчовата игла **22G** (38,1 mm x 0,72 mm) (иглата със **сив** накрайник).

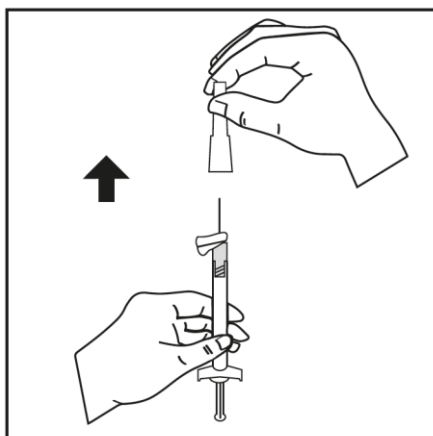
3. Като държите спринцовката, отстранете гумената капачка с въртеливо движение.



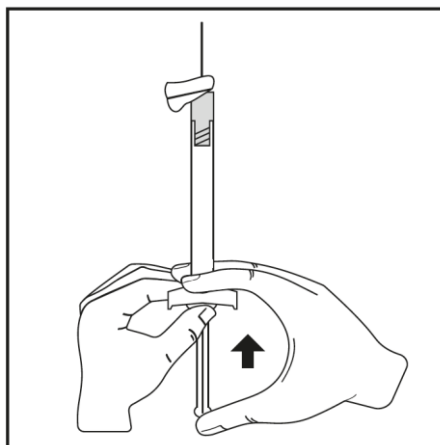
4. Отлепете до половината предпазната опаковка на иглата. Хванете капачката на иглата, като използвате отлепващата се опаковка. Прикрепете обезопасената игла към луер конектора на спринцовката с леко въртеливо движение по посока на часовниковата стрелка.



5. Отстранете капачката от иглата, като я изтеглите право нагоре. Не въртете капачката, тъй като иглата може да се разхлаби от спринцовката.

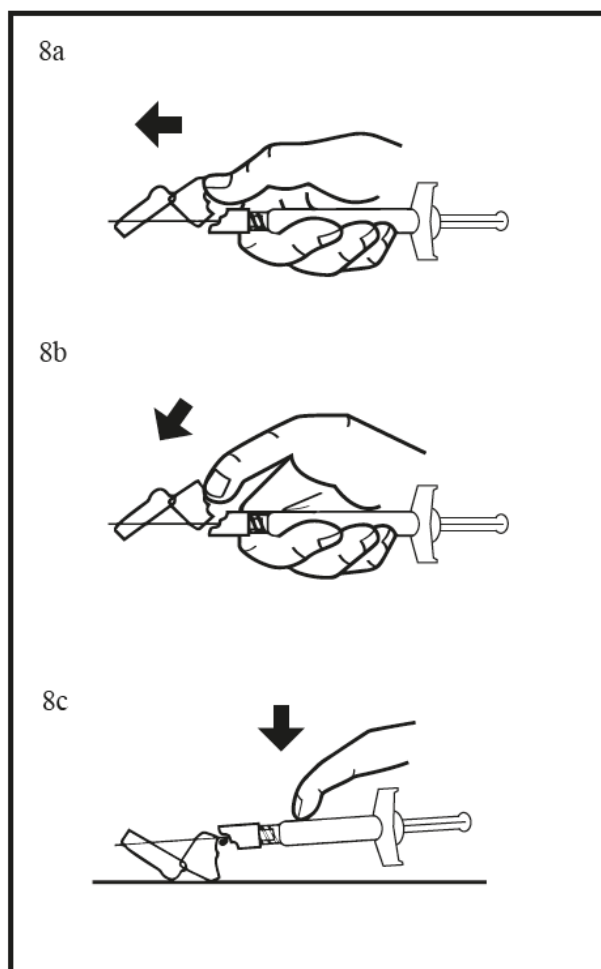


6. Дръжте спринцовката с поставената игла, насочена нагоре за да отстраните въздуха. Отстранете въздуха от спринцовката, като натиснете внимателно буталото.



7. Инжектирайте цялото съдържание бавно интрамускулно, дълбоко в избрания делтоиден или седалищен мускул на пациента. **Не инжектирайте интраваскуларно или подкожно.**

8. След завършване на инжекцията използвайте или палеца си, или друг пръст на едната ръка (8а, 8б) или гладка повърхност (8в), за да активирате предпазната система на иглата. Системата е напълно активирана, когато се чуе щракване. Изхвърлете спринцовката с иглата по подходящ начин.



Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

