

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

RISPENET

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

RISPENET

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Κάθε Δισκίο περιέχει 1mg ή 2mg ή 3mg ή 4mg ή 6mg ή 8mg ή 0,5 mg Risperidone

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:

Το RISPENET ενδείκνυται για την θεραπεία ομάδων ασθενών με σχιζοφρένεια, συμπεριλαμβανομένου του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, των οξείων σχιζοφρενικών εξάρσεων, της χρόνιας σχιζοφρένειας και άλλων ψυχωσικών καταστάσεων, στις οποίες θετικά συμπτώματα (όπως ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, διαταραχές σκέψης, εχθρικότητα, καχυποψία) ή/και αρνητικά συμπτώματα (όπως άμβλυση του συναισθήματος, συναισθηματική και κοινωνική απόσυρση, δυσκολία στην ομιλία) είναι έντονα. Το RISPENET επίσης, απαλύνει τις διαταραχές του συναισθήματος (όπως κατάθλιψη, συναισθήματα ενοχής, άγχος) που συσχετίζονται με την σχιζοφρένεια.

Το RISPENET είναι επίσης αποτελεσματικό στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια συνεχούς θεραπείας σε ασθενείς που έχουν δείξει ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία.

Το RISPENET ενδείκνυται για τη συμπτωματική αγωγή των σοβαρών διαταραχών συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια στους οποίους συμπτώματα όπως επιθετικότητα (λεκτικές εκρήξεις-ξεσπάσματα, σωματική βιαιότητα), διαταραχές δραστηριότητας (διέγερση, ταραχή) ή ψυχωσικά συμπτώματα είναι έντονα και κάνουν τον ασθενή να υποφέρει ή τον οδηγούν σε ανικανότητα και πιθανό κίνδυνο ή αυτοτραυματισμό.

Σε ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό παθήσεων των εγκεφαλικών αγγείων να χορηγείται μόνο εφόσον δεν είναι δυνατή ή αποτελεσματική οποιαδήποτε εναλλακτική μη φαρμακολογική αντιμετώπιση. Η συμπτωματική αγωγή με RISPENET θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχείας διάρκειας και μόνον υπό τη στενή επίβλεψη ειδικού.

Το RISPENET ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία με σταθεροποιητές της διάθεσης στην αντιμετώπιση των μανιακών επεισοδίων που συνοδεύονται με διπολικές διαταραχές. Αυτά τα επεισόδια χαρακτηρίζονται από συμπτώματα όπως, αυξημένη, εκτενή ή ευερέθιστη διάθεση, πληθωρική αυτοεκτίμηση, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, καταπιεσμένη ομιλία, σκέψεις καταγωγής, δυσκολία συγκέντρωσης της προσοχής ή φτωχή κρίση συμπεριλαμβανομένης διασπαστικής ή επιθετικής συμπεριφοράς.

Το RISPENET ενδείκνυται για τη θεραπεία αναπτυξιακών και άλλων διαταραχών διασπαστικής συμπεριφοράς σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες με υπό του μέσου όρου διανοητική λειτουργία ή πνευματική καθυστέρηση στους οποίους καταστροφικές συμπεριφορές (π.χ. επιθετικότητα, παρορμητικότητα και αυτό-επιβλαβείς συμπεριφορές) είναι έντονες.

## 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Το RISPENET μπορεί να χορηγηθεί ως δισκία, επιγλώσσια δισκία ή πόσιμο διάλυμα. Το επιγλώσσιο δισκίο RISPENET πρέπει να τοποθετηθεί πάνω στη γλώσσα. Σε διάστημα δευτερολέπτων αρχίζει να διαλυτοποιείται στο στόμα και στη συνέχεια πρέπει να καταποθεί με ή χωρίς τη χρήση νερού.

Το πόσιμο διάλυμα λαμβάνεται αμέσως μετά την προσθήκη του σε ένα μη αλκοολούχο υγρό, εκτός από τσάι και ποτό τύπου κόλα (βλ. κεφ. 6.6).

### 4.2.α Σχιζοφρένεια

– Ενήλικες

Το RISPENET μπορεί να χορηγείται μία φορά ή δύο φορές την ημέρα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν με 2mg RISPENET την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί την δεύτερη ημέρα σε 4mg. Κατόπιν, αν χρειασθεί, η δοσολογία μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη, ή να εξατομικευθεί περαιτέρω. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν από ημερήσιες δόσεις μεταξύ 4 και 6 mg. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι κατάλληλη μια βραδύτερη φάση εξατομικευσης-τιτλοδότησης και μια χαμηλότερη εναρκτήρια και δόση συντήρησης.

Δόσεις πάνω από 10mg την ημέρα δεν έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα από χαμηλότερες δόσεις και μπορεί να προκαλέσουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Επειδή η ασφάλεια δόσεων μεγαλύτερων από 16mg την ημέρα δεν έχει εκτιμηθεί, δόσεις μεγαλύτερες από το επίπεδο αυτό δεν πρέπει να χορηγούνται.

Αν είναι αναγκαία επιπρόσθετη καταστολή μπορεί να προστεθεί μια βενζοδιαζεπίνη στην θεραπεία με RISPENET .

– Ηλικιωμένοι

Συνιστάται εναρκτήρια δόση με 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί ν' αναπροσαρμοσθεί για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5mg, δύο φορές την ημέρα, στα 1-2mg, δύο φορές την ημέρα.

Το RISPENET είναι καλά ανεκτό από τους ηλικιωμένους.

– Παιδιά

Η εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών είναι ανεπαρκής.

– Νεφρικές και ηπατικές παθήσεις

Συνιστάται εναρκτήρια δόση με 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5mg, δύο φορές την ημέρα, ως τα 1-2mg, δύο φορές την ημέρα.

Το RISPENET πρέπει να χρησιμοποιείται με πολλή προσοχή σε αυτή την ομάδα των ασθενών,

μέχρι ν' αποκτηθεί περισσότερη εμπειρία.

– *Μεταφορά από άλλα αντιψυχωσικά*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να δοθούν συγκεκριμένες οδηγίες για τη μεταφορά του ασθενούς από μία άλλη αντιψυχωσική αγωγή στο RISPENET ή για τη συγχορήγηση του με άλλα αντιψυχωσικά. Για κάποιους ασθενείς η άμεση διακοπή της προηγούμενης αντιψυχωσικής θεραπείας μπορεί να γίνει καλά ανεκτή, ενώ για άλλους μπορεί να απαιτηθεί σταδιακή. Προκειμένου να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της προηγούμενης αντιψυχωσικής αγωγής και του RISPENET συνιστάται η χρονική περίοδος μεταφοράς να είναι η μικρότερη δυνατή λαμβανομένων υπόψη των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών των δύο φαρμάκων. Επιπλέον όταν οι ασθενείς μεταφέρονται σε αγωγή με RISPENET από αντιψυχωσικά μακράς διάρκειας (depot), η έναρξη της θεραπείας με RISPENET πρέπει να γίνει στην θέση της επόμενης προγραμματισμένης χορήγησης. Η ανάγκη συνέχισης της υπάρχουσας αντιπαρκινσονικής αγωγής πρέπει να επανεκτιμάται κατά περιόδους.

**4.2.β Διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια**

Συνιστάται μια εναρκτήρια δόση 0,25mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg, δύο φορές την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ' όλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από δόσεις μέχρι 1mg, δύο φορές την ημέρα.

Όταν οι ασθενείς έχουν φθάσει την στοχοθετημένη δόση, μπορεί να ληφθεί υπ' όψη ένα δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται σε τακτική βάση και θα πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

**4.2.γ Διπολική διαταραχή (διπολική μανία)-επιπρόσθετη θεραπεία**

Συνιστάται μια εναρκτήρια δόση 2mg μία φορά την ημέρα (εφάπαξ). Αυτή η δόση μπορεί να προσαρμοσθεί για κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις μέχρι 2mg την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη μέρα. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν από δόσεις μεταξύ 2-6mg την ημέρα.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχής χρήση του RISPENET πρέπει να αξιολογείται και να δικαιολογείται σε συνεχιζόμενη βάση.

**4.2.δ Αναπτυξιακές και άλλες διαταραχές διασπαστικής συμπεριφοράς**

Άτομα  $\geq 50\text{kg}$

Συνιστάται μια εναρκτήρια δόση των 0,5mg μια φορά την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5mg μια φορά την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 1mg, μια φορά την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ' όλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,5mg, μια φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν 1,5mg μια

φορά την ημέρα.

Άτομα < 50kg

Συνιστάται μια εναρκτήρια δόση των 0,25mg μια φορά την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg μια φορά την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,50mg, μια φορά την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ' όλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,25mg, μια φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν 0,75mg μια φορά την ημέρα.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχιζόμενη χρήση του RISPENET πρέπει να εκτιμάται και να δικαιολογείται σε μια συνεχιζόμενη βάση.

– Παιδιά

Υπάρχει ελλιπής εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών.

#### **4.3. Αντενδείξεις:**

Το RISPENET αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο προϊόν.

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση:**

*Ανασταλτική δράση τους α-υποδοχείς*

Εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους α-υποδοχείς, μπορεί να παρατηρηθεί (ορθοστατική) υπόταση, ιδιαίτερα κατά την σταδιακή αύξηση της δόσης στην αρχή της θεραπείας. Το RISPENET θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανωμαλίες αγωγής της διέγερσης, αφυδάτωση, ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος ή εγκεφαλική-αγγειακή νόσο) και η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται σταδιακά, όπως συνιστάται (βλέπε παράγρ. 1.2). Αν παρατηρηθεί υπόταση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δοσολογίας.

*Όψιμη δυσκινησία/ Εξωπυραμιδικά συμπτώματα*

Φάρμακα που είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης, έχουν συσχετισθεί με την επέλευση όψιμης δυσκινησίας, χαρακτηριζόμενης από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας η/και του προσώπου. Έχει αναφερθεί ότι η εκδήλωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων είναι παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της όψιμης δυσκινησίας. Επειδή το RISPENET έχει μικρότερη δυνατότητα να προκαλεί εξωπυραμιδικά συμπτώματα από τα κλασικά νευροληπτικά, θα έχει και μειωμένη πιθανότητα να προκαλέσει όψιμη δυσκινησία σε σύγκριση με τα κλασικά νευροληπτικά. Αν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών φαρμάκων πρέπει να αποφασισθεί.

*Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο*

Το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, χαρακτηριζόμενο από υπερθερμία, δυσκαμψία των μυών, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβαλλόμενο επίπεδο συνείδησης και αυξημένα επίπεδα CPK, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα κλασικά νευροληπτικά. Σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση όλων των αντιψυχωσικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου και του RISPENET πρέπει να διακοπεί.

Σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται η μείωση κατά το ήμισυ, τόσο της αρχικής δοσολογίας όσο και των ακολούθων σταδιακών αυξήσεων της δοσολογίας.

*Αγγειακά Εγκεφαλικά επεισόδια*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε

σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από εγκεφαλικά αγγεία, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο (όπου συμπεριλαμβάνονται θανατηφόρα επεισόδια) και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς (μέση ηλικία 85 έτη-εύρος 73-97 έτη) που ακολούθησαν θεραπεία με RISPENET σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς (>65 ετών) με άνοια έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από εγκεφαλικά αγγεία (σοβαρές και όχι σοβαρές, συνολικά) παρουσιάστηκαν στο 3,3% (33/989) των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και στο 1,2% (8/693) των ασθενών που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των πιθανοτήτων (Odds Ratio-95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 2,96 (1,33, 7,45).

Συνιστάται στους ιατρούς να αξιολογούν τους κινδύνους και τα οφέλη χρήσης του RISPENET σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε κάθε ασθενή. Οι ασθενείς και οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερωθούν για να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε σύμπτωμα πιθανής ανεπιθύμητης ενέργειας από εγκεφαλικά αγγεία, όπως ξαφνική αδυναμία ή αιμωδία στο πρόσωπο, στα χέρια ή στα πόδια και διαταραχές του λόγου ή της όρασης. Θα πρέπει να ληφθούν άμεσα υπόψη όλες οι θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της θεραπείας.

Επιπλέον απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη συνταγογράφηση του RISPENET σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια και ατομικό ιστορικό παρουσίας παραγόντων κινδύνου για αγγειακή νόσο του εγκεφάλου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, καρδιακές αρρυθμίες).

Το RISPENET θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για σοβαρές διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια στους οποίους συμπτώματα όπως επιθετικότητα (λεκτικές εκρήξεις-ξεσπάσματα, σωματική βιαιότητα), διαταραχές δραστηριότητας (διέγερση, ταραχή) ή ψυχωσικά συμπτώματα είναι έντονα και κάνουν τον ασθενή να υποφέρει ή τον οδηγούν σε ανικανότητα και πιθανό κίνδυνο ή αυτοτραυματισμό.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται σε τακτική βάση και θα πρέπει να επανεκτιμάται η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

#### *Άλλα*

Οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των ωφελειών, όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου και του RISPENET σε ασθενείς με άνοια σωματίων Lewy ή νόσο του Parkinson, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για Κακώθης Νευροληπτικό Σύνδρομο ή επιδείνωση συμπτωμάτων που ομοιάζουν με Parkinson.

Είναι γνωστό ότι τα κλασσικά νευροληπτικά μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών σπασμών. Συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία επιληπτικών ασθενών.

Εξαιτίας της πιθανότητας αύξησης του σωματικού βάρους, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την υπερβολική διατροφή.

Όπως και με άλλα φάρμακα που ανταγωνίζονται τους D<sub>2</sub> υποδοχείς της ντοπαμίνης η Risperidone προκαλεί αύξηση των επιπέδων προλακτίνης, τα οποία σε περίπτωση χρόνιας χορήγησης παραμένουν αυξημένα.

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια θεραπείας με από του στόματος λαμβανόμενη ρισπεριδόνη. Σε

διαβητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

Οι ασθενείς με φαινυλοκετονουρία θα πρέπει να ενημερωθούν ότι τα επιγλώσσια δισκία περιέχουν ασπαρτάμη σε ποσότητα 0,250 0,5 και 1mg αντιστοίχως στα επιγλώσσια δισκία των 0,5, 1 και 2mg.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

Οι κίνδυνοι χορήγησης RISPENET σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα δεν έχουν συστηματικά αξιολογηθεί. Δεδομένης της πρωταρχικής δράσης του στο ΚΝΣ, το RISPENET πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που έχουν επίσης δράση στο ΚΝΣ.

Το RISPENET μπορεί να ανταγωνίζεται την δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Η καρβαμαζεπίνη έχει δείξει ότι ελαττώνει τα επίπεδα στο πλάσμα του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη της ρισπεριδόνης. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με άλλους επαγωγείς ηπατικών ενζύμων. Σε διακοπή της χορήγησης της καρβαμαζεπίνης ή των άλλων επαγωγέων ηπατικών ενζύμων, η δοσολογία του RISPENET πρέπει να επανεκτιμάται και, αν είναι απαραίτητο, να ελαττωθεί.

Φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ορισμένοι β-αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι και του αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η αμιτριπτυλίνη δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης αλλά μόνο οριακά αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, αναστολείς του CYP 2D6, αυξάνουν τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό αυτών του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη.

Όταν ταυτόχρονη χορήγηση φλουοξετίνης ή παροξετίνης ξεκινά ή διακόπτεται, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να επαναξιολογεί τη δοσολογία του RISPENET .

Η ερυθρομυκίνη, ένας αναστολέας του CYP 3A4, δεν αλλάζει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Οι αναστολείς χολινεστεράσης, γκαλανταμίνη και ντονεζεπίνη, δεν εμφανίζουν μια κλινικά σημαντική δράση στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Όταν το RISPENET χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση, δεν υπάρχει κλινικά σημαντική εκτόπιση, είτε του RISPENET είτε των άλλων φαρμάκων, από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Το RISPENET δεν εμφανίζει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του λιθίου, βαλπροϊκού ή διγοξίνης.

Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση του RISPENET .

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία:**

**Χρήση κατά την κύηση:** Η ασφάλεια της χρήσης του RISPENET κατά την διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Αν και στα πειραματόζωα η ρισπεριδόνη δεν έδειξε άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγή, παρατηρήθηκαν ορισμένες έμμεσες, προλακτινικές και από το ΚΝΣ, δράσεις. Σε καμία μελέτη δεν σημειώθηκε τερατογενετική δράση της ρισπεριδόνης. Συνεπώς το RISPENET

πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο αν τα θεραπευτικά οφέλη αντισταθμίζουν τους δυνητικούς κινδύνους.

**Χρήση κατά την γαλουχία:** Στα πειραματόζωα η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχει αποδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη εκκρίνονται, επίσης, στο μητρικό γάλα. Συνεπώς οι ασθενείς που λαμβάνουν RISPENET δεν πρέπει να θηλάζουν.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

Το RISPENET μπορεί να επηρεάσει τις δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική εγρήγορση. Συνεπώς πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να γίνει γνωστός ο βαθμός επηρεασμού τους από το φάρμακο.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Με βάση εκτεταμένη ιδανική εμπειρία, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας χορήγησης, το RISPENET είναι γενικά καλά ανεκτό και σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα συμπτώματα της υποκείμενης ασθένειας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε συνάρτηση με την χρήση του RISPENET είναι οι παρακάτω:

##### **Συχνές:**

Αϋπνία, διέγερση, άγχος, κεφαλαλγία.

Έχει αναφερθεί καταστολή συχνότερα σε παιδιά και εφήβους από ότι στους ενήλικες. Γενικότερα, η καταστολή είναι μέτρια και παροδική.

##### **Λιγότερο συχνές:**

Υπνηλία, κόπωση, ζάλη, ελάττωση της συγκέντρωσης, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διαταραχές της προσαρμογής των οφθαλμών, πριαπισμός, διαταραχές στύσης, εκσπερμάτωσης και οργασμού, ακράτεια ούρων, ρινίτιδα, εξάνθημα και άλλες αλλεργικές αντιδράσεις.

Το RISPENET έχει μικρότερη τάση να προκαλέσει εξωπυραμιδικά συμπτώματα από τα κλασσικά νευροληπτικά. Παρ' όλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις τα παρακάτω αναφερόμενα εξωπυραμιδικά συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν: τρόμος, δυσκαμψία, σιελόρροια, βραδυκινησία, ακαθυσία, οξεία δυστονία. Αυτά είναι συνήθως ήπια και είναι αναστρέψιμα με μείωση της δοσολογίας ή/και χορήγηση αντιπαρκινσονικής αγωγής, αν είναι απαραίτητο.

Σε μερικές περιπτώσεις αναφέρθηκαν (ορθοστατική) υπόταση, και (αντανακλαστική) ταχυκαρδία ή υπέρταση, μετά από χορήγηση RISPENET (βλέπε παράγρ. 4.4). έχει αναφερθεί ελάττωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων ή/και των θρομβοκυττάρων.

Το RISPENET μπορεί να προκαλέσει δοσο-εξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης στο πλάσμα. Πιθανές συσχετιζόμενες εκδηλώσεις είναι: γαλακτόρροια, γυναιομαστία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και αμηνόρροια. Αύξηση του σωματικού βάρους (βλέπε παράγρ. 4.4), οίδημα και αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί κατά την διάρκεια θεραπείας με RISPENET .

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τα εγκεφαλικά αγγεία (π.χ. αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια) που σε κάποιες περιπτώσεις οδήγησαν στο θάνατο έχουν αναφερθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία 85 έτη, εύρος ηλικιών 73-97 έτη) σε κλινικές μελέτες χορήγησης της ρισπεριδόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψυχωσική συνδρομή σχετιζόμενη με άνοια (βλέπε παράγρ. 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Σε κλινικές δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ρισπεριδόνη σε σχέση μ' εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (βλέπε παράγρ. 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Όπως και με τα κλασσικά νευροληπτικά, τα παρακάτω έχουν αναφερθεί περιστασιακά σε ψυχωσικούς ασθενείς: δηλητηρίαση με ύδωρ, οφειλόμενη σε πολυδιψία ή σε σύνδρομο ανεπαρκούς έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), όψιμη δυσκινησία, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, απορρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και σπασμοί.

#### **4.9. Υπερδοσολογία:**

##### *Συμπτώματα:*

Γενικά τα παρατηρούμενα σημεία και συμπτώματα εμφανίζονται σαν επαύξηση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων του φαρμάκου. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί υπερδοσολογίες με λήψη ως και 360 mg. Η διαθέσιμη μαρτυρία υποδεικνύει ένα ευρύ περιθώριο ασφάλειας. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η πιθανότητα λήψεως και άλλων φαρμάκων.

##### *Θεραπεία:*

Πρέπει να διατηρηθούν ελεύθερες οι αναπνευστικές οδοί και να εξασφαλισθεί η ύπαρξη επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού. Συνιστάται η γαστρική πλύση (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι αναισθητός) και χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με ένα καθαρτικό. Πρέπει ν' αρχίσει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση που να συμπεριλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο για την ανάδειξη πιθανών αρρυθμιών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το RISPENET . Συνεπώς, κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Υπόταση και κυκλοφορικό collapsus πρέπει ν' αντιμετωπισθούν με κατάλληλα μέτρα, όπως η χρήση ενδοφλεβίων υγρών ή/και συμπαθομιμητικών ουσιών. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιχολινεργικά φάρμακα. Η στενή ιατρική παρακολούθηση και έλεγχος πρέπει να συνεχίζονται μέχρι ο ασθενής να επανέλθει.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιψυχωσικά φάρμακα: Κωδικός ATC: N05AX08

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:**



Η ρισπεριδόνη είναι εκλεκτικός μονοαμινεργικός ανταγωνιστής με ειδικές ιδιότητες. Έχει μεγάλη συγγένεια με τους 5HT<sub>2</sub> σεροτονινεργικούς και D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη συνδέεται επίσης με τους α<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς και σε μικρότερο βαθμό με τους H<sub>1</sub>-ισταμινεργικούς και α<sub>2</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς. Δεν έχει χημική συγγένεια με τους χολινεργικούς υποδοχείς. Αν και η ρισπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D<sub>2</sub> ανταγωνιστής, ο οποίος θεωρείται ότι βελτιώνει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί μικρότερου βαθμού καταστολή της κινητικής δραστηριότητας και επαγωγή της καταληψίας από τα κλασσικά νευροληπτικά. Εξισορροπημένος κεντρικός ανταγωνισμός της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση της προδιάθεσης για εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες και να επεκτείνει την θεραπευτική δράση στα αρνητικά συμπτώματα και στις διαταραχές του συναισθήματος της σχιζοφρένειας.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Η ρισπεριδόνη απορροφάται πλήρως μετά από χορήγηση από το στόμα. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1-2 ώρες. Η απορρόφησή του δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής και έτσι μπορεί να χορηγείται μαζί με το γεύμα ή ανεξαρτήτως αυτού.

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP 2D6 στην 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια φαρμακολογική δράση με την ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη αποτελούν το ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα. Μια άλλη οδός μεταβολισμού είναι η N-απαλκυλίωση.

Μετά από χορήγηση από το στόμα σε ψυχωσικούς ασθενείς, η ρισπεριδόνη απομακρύνεται με ημιπερίοδο ζωής περίπου 3 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος είναι 24 ώρες.

Στους περισσότερους ασθενείς, σταθερά επίπεδα της ρισπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός μιας ημέρας. Σταθερά επίπεδα της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός 4-5 ημερών χορήγησης του φαρμάκου. Τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα είναι ανάλογα της δόσης εντός των ορίων του θεραπευτικού δοσολογικού φάσματος.

Η ρισπεριδόνη κατανέμεται γρήγορα στους ιστούς. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2 l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη συνδέεται με την αλβουμίνη και την α<sub>1</sub>-οξυγλυκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 88% για την ρισπεριδόνη και 77% για την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη.

Μια εβδομάδα μετά από τη χορήγηση, 70% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και 14% στα κόπρανα. Στα ούρα, η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη αντιπροσωπεύουν το 35-45% της δόσης. Το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από ανενεργούς μεταβολίτες.

Σε μια μελέτη εφάπαξ χορήγησης της ρισπεριδόνης στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια παρατηρήθηκαν υψηλότερες δραστικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και βραδύτερη απομάκρυνση του φαρμάκου. Τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν φυσιολογικά σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Τα επιγλώσσια δισκία RISPENET είναι βιοϊσοδύναμα με τα δισκία και το πόσιμο διάλυμα.

### 5.3. Προκλινικά στοιχεία

Σε μελέτες (υπο)οξείας τοξικότητας, στις οποίες η δοσολογία ξεκίνησε σε σεξουαλικά ανώριμους αρουραίους και σκύλους, οι δοσοεξαρτώμενες δράσεις εμφανίστηκαν στο γεννητικό σύστημα του αρσενικού και του θηλυκού και στους μαστικούς αδένες. Αυτές οι επιδράσεις σχετίζονταν με τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στον ορό, σαν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους ντοπαμινεργικούς D2 υποδοχείς.

*Καρκινογένεση:* Μελέτες καρκινογένεσης έγιναν σε ποντικούς Albino και σε αρουραίους Wistar. Οι δόσεις της ρισπεριδόνης που χορηγήθηκαν ήταν 2,4, 9,4 και 37,5 φορές μεγαλύτερες από την μέγιστη ανθρώπινη δόση σε mg/kg. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις σε αδενώματα της υπόφυσης, σε ενδοκρινικά παγκρεατικά αδενώματα και σε αδενοκαρκινώματα μαστικού αδένου.

Στα τρωκτικά, τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν δείξει ότι αυξάνουν χρονικά τα επίπεδα προλακτίνης. Κατά τη διάρκεια μελετών καρκινογένεσης με ρισπεριδόνη δεν μετρήθηκαν επίπεδα προλακτίνης στον ορό. Παρ' όλα αυτά, μετρήσεις κατά τη διάρκεια μελετών υποχρόνιας τοξικότητας έδειξαν ότι η ρισπεριδόνη αύξησε τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό κατά 5 έως 6 φορές περισσότερο στους ποντικούς και στους αρουραίους στις ίδιες δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες καρκινογένεσης. Μια αύξηση στα νεοπλάσματα μαστικών αδένων, υπόφυσης και ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος βρέθηκε στα τρωκτικά, μετά από χρόνια χορήγηση άλλων αντιψυχωσικών φαρμάκων και στα οποία η προλακτίνη θεωρήθηκε μεσολαβητική ουσία. Η σχετικότητα των ευρημάτων από την προλακτινική μεσολάβηση στους ενδοκρινικούς όγκους στα τρωκτικά με τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

*Μεταλλαξιγένεση:* Σε in vitro και in vivo προσδιορισμούς που πραγματοποιήθηκαν, δεν βρέθηκαν στοιχεία που να μαρτυρούν πιθανή μεταλλαξιγόνο δράση της ρισπεριδόνης.

*Επίδραση στη γονιμότητα:* Η ρισπεριδόνη δεν έδειξε να επηρεάζει τη γονιμότητα σε αρουραίους Wistar, σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής, σε δόσεις 0,1 ως 3 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Σε μια μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας σε σκύλους Beagle, στην οποία η ρισπεριδόνη χορηγήθηκε σε δόσεις 0,31 ως 5mg/kg, η κινητικότητα του σπέρματος και η συγκέντρωση ελαττώθηκαν σε δόσεις 0,6 ως 10 φορές την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Δοσοεξαρτώμενες μειώσεις σημειώθηκαν επίσης, στην τεστοστερόνη ορού στις ίδιες δόσεις. Η τεστοστερόνη ορού και οι παράμετροι σπέρματος ανέκαμψαν μερικώς, αλλά παρέμειναν ελαττωμένες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε αρουραίους ή σκύλους δεν σημειώθηκαν δόσεις στις οποίες δεν παρατηρείται δράση.

*Κύηση:* Το ενδεχόμενο τερατογένεσης της ρισπεριδόνης μελετήθηκε σε τρεις μελέτες Segment II σε αρουραίους Wistar και Sprague-Dawley και σε μια μελέτη Segment II σε κουνέλια New Zealand. Η συχνότητα εμφάνισης διαμαρτιών της διάπλασης δεν ήταν αυξημένη συγκρινόμενη με δοκιμασία σε απογόνους των αρουραίων ή των κουνελιών σε δόσεις 0,4 ως 6 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, υπήρξε μια αύξηση στους θανάτους των νεογνών κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ημερών της γαλουχίας σε δόσεις 0,3 ως 3 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Δεν είναι γνωστό αν αυτοί οι θάνατοι οφείλονταν σε άμεση επίδραση στα έμβρυα ή στα νεογνά ή σε επιδράσεις στις μητέρες. Δεν υπήρχε δόση στην οποία δεν παρατηρείται δράση για αυξανόμενη θνησιμότητα σε νεογνά αρουραίων. Σε μια μελέτη Segment III, υπήρχε μια αύξηση σε θνησιγενή νεογνά αρουραίων σε δόση 1,5 φορά μεγαλύτερη από την ανθρώπινη δόση σε mg/m<sup>2</sup>. Μεταφορά της ρισπεριδόνης μέσω του πλακούντα παρατηρήθηκε σε νεογνά αρουραίων. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε

εγκύους. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μία αναφορά περίπτωσης απλασίας του τυλώδους σώματος (ή μεσολοβίου) σε ένα νεογνό που εκτέθηκε σε ρισπεριδόνη στη μήτρα. Η αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με ρισπεριδόνη είναι άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:**

RISPENET 0,5mg: Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Hypromellose 2910 15MPA.S, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Sodium lauryl sulfate, Opadry brown 02H26738 [αποτελείται από HPMC, 2910/HYPROMELLOSE 5CP (E464), Titanium dioxide (E171), Propylene Glycol, Iron oxide red (E172), Talc, Iron Oxide yellow (E172), Iron Oxide Black (E172)]

RISPENET 1mg: Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Hypromellose 2910 15MPA.S, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Sodium lauryl sulfate, Opadry white 02H28525 [αποτελείται από HPMC, 2910/HYPROMELLOSE 5CP (E464), Titanium dioxide (E171) CI77891, Propylene Glycol, Talc]

RISPENET 2mg: Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Hypromellose 2910 15MPA.S, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Sodium lauryl sulfate, Opadry orange 02H23363 [αποτελείται από HPMC, 2910/HYPROMELLOSE 5CP (E464), Titanium dioxide (E171) CI77891, Propylene Glycol, Talc, FD&C Yellow#6/Sunset Yellow FCF Aluminium Lake E110 CI 15985]

RISPENET 3mg&6mg: Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Hypromellose 2910 15MPA.S, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Sodium lauryl sulfate, Opadry yellow 02H22051 [αποτελείται από HPMC, 2910/HYPROMELLOSE 5CP (E464), Titanium dioxide (E171), Propylene Glycol, Talc, Quinoline Yellow Aluminium Lake E104 CI47005]

RISPENET 4mg &8mg: Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Hypromellose 2910 15MPA.S, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Sodium lauryl sulfate, Opadry green 02H21429 [αποτελείται από HPMC, 2910/HYPROMELLOSE 5CP (E464), Titanium dioxide (E171), Propylene Glycol, Talc, FD &C Blue #2 Indigo Carmine Aluminium Lake E132 CI 73015, Quinoline Yellow Aluminium Lake E104 CI47005]

### **6.2. Ασυμβατότητες:**

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο: καμία γνωστή

### **6.3. Διάρκεια ζωής:**

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο 0,5 1, 2, 3, 4, 6, 8mg : 36 μήνες

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:**

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία φυλάσσονται σε θερμοκρασία  $\leq 25$  °C.

Φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:**

BTx20 (0,5 1, 2, 3, 4, 6) & BTx28 (8mg)

**6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:**

**6.7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:**

ΦΑΡΑΝ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Αχαΐας και Τροιζηνίας - 14564 Νέα Κηφισιά - Τηλ: 2106269200

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

12635(0,5mg), 36286 (1mg), 36287(2mg), 39377(3mg), 39381(4mg), 39382(6mg), 39384(8mg)

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

2/1/2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

12.6.2008