

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Shixofren 25 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Shixofren 37,5 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Shixofren 50 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 25 mg ρισπεριδόνης.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 37,5 mg ρισπεριδόνης.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 50 mg ρισπεριδόνης.

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 12,5 mg ρισπεριδόνης.

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 18,75 mg ρισπεριδόνης.

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 25 mg ρισπεριδόνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει μέχρι 0,22 mmol (5 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Φιαλίδιο με κόνι

Λευκή έως υπόλευκη κόνις

Προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη για ανασύσταση

Διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα, ελεύθερο ξένων σωματιδίων

Ανασυσταθέν εναιώρημα

Ομοιογενές γαλακτώδες εναιώρημα χωρίς συσσωματώματα ή/και ξένα σωματίδια.

Οσμωτικότητα: 240-300 mOsm/kg

pH: 7,0 ± 0,5

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Shixofren ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας σε ασθενείς σταθεροποιημένους επί του παρόντος με από στόματος αντιψυχωσικά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Δόση έναρξης:

Για τους περισσότερους ασθενείς, η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg ενδομυϊκώς κάθε δύο εβδομάδες.

Για τους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν σταθερή δόση ρισπεριδόνης από στόματος για δύο ή

περισσότερες εβδομάδες, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το παρακάτω σχήμα μετατροπής. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ρισπεριδόνη από στόματος σε δόση 4 mg ή λιγότερο πρέπει να λάβουν 25 mg Shixofren, ενώ για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις από στόματος πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της υψηλότερης δόσης Shixofren των 37,5 mg.

Όταν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν επί του παρόντος από στόματος ρισπεριδόνη, όταν επιλέγεται η ενδομυϊκή δόση έναρξης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η από στόματος προθεραπευτική δοσολογία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 25 mg Shixofren κάθε δύο εβδομάδες. Για ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις του χρησιμοποιούμενου από στόματος αντιψυχωσικού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της υψηλότερης δόσης Shixofren των 37,5 mg.

Πρέπει να εξασφαλίζεται επαρκής αντιψυχωσική κάλυψη με από στόματος ρισπεριδόνη ή με το προηγούμενο αντιψυχωσικό κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος των τριών εβδομάδων μετά την πρώτη ένεση του Shixofren (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Shixofren δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε οξείες παροξύνσεις της σχιζοφρένειας χωρίς να έχει εξασφαλιστεί επαρκής αντιψυχωσική κάλυψη με από στόματος ρισπεριδόνη ή με το προηγούμενο αντιψυχωσικό κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος των τριών εβδομάδων μετά την πρώτη ένεση του Shixofren.

Δόση συντήρησης:

Για τους περισσότερους ασθενείς, η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg ενδομυϊκώς κάθε δύο εβδομάδες. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από τις υψηλότερες δόσεις των 37,5 mg ή των 50 mg. Δεν πρέπει να πραγματοποιούνται προς τα άνω προσαρμογές στη δοσολογία πιο συχνά από κάθε 4 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα αυτής της προσαρμογής της δόσης δεν πρέπει να αναμένεται νωρίτερα από 3 εβδομάδες μετά την πρώτη ένεση με την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε επιπλέον όφελος με 75 mg σε κλινικές δοκιμές. Δε συνιστώνται δόσεις υψηλότερες των 50 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg ενδομυϊκώς κάθε δύο εβδομάδες. Όταν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν επί του παρόντος ρισπεριδόνη από στόματος, η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg Shixofren κάθε δύο εβδομάδες. Για τους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν σταθερή δόση ρισπεριδόνης από στόματος για δύο ή περισσότερες εβδομάδες, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το παρακάτω σχήμα μετατροπής. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ρισπεριδόνη από στόματος σε δόση 4 mg ή λιγότερο πρέπει να λάβουν 25 mg Shixofren, ενώ για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις από στόματος πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης της υψηλότερης δόσης Shixofren των 37,5 mg.

Πρέπει να εξασφαλίζεται επαρκής αντιψυχωσική κάλυψη κατά την διάρκεια του μεσοδιαστήματος των τριών εβδομάδων μετά την πρώτη ένεση του Shixofren (βλ. παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για τους ηλικιωμένους είναι περιορισμένα. Το Shixofren πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ηλικιωμένους.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία.

Εάν ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία χρήζουν θεραπείας με Shixofren, συνιστάται δόση έναρξης των 0,5 mg από στόματος ρισπεριδόνης, δύο φορές ημερησίως, κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας. Τη δεύτερη εβδομάδα μπορεί να χορηγηθεί 1 mg δύο φορές ημερησίως ή 2 mg άπαξ ημερησίως. Εάν μία από στόματος συνολική ημερήσια δόση των 2 mg κατ'ελάχιστον είναι καλά ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί μία ένεση Shixofren των 25 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Πρέπει να εξασφαλίζεται επαρκής αντιψυχωσική κάλυψη κατά την διάρκεια του μεσοδιαστήματος των τριών εβδομάδων μετά την πρώτη ένεση του Shixofren (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Shixofren πρέπει να χορηγείται κάθε δύο εβδομάδες με βαθιά ενδομυϊκή δελτοειδή ή γλουτιαία ένεση κάνοντας χρήση της κατάλληλης βελόνας ασφαλείας. Για τη δελτοειδή χορήγηση, χρησιμοποιήστε τη βελόνα 1-ιντσας εναλλάσσοντας τις ενέσεις μεταξύ των δύο βραχιόνων. Για τη γλουτιαία χορήγηση, χρησιμοποιήστε τη βελόνα 2-ιντσών εναλλάσσοντας τις ενέσεις μεταξύ των δύο γλουτών. Δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 6.6).

Για τις οδηγίες ανασύστασης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προγενέστερη θεραπεία με ρισπεριδόνη, συνιστάται να καθορισθεί η ανοχή με από στόματος ρισπεριδόνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Shixofren (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Το εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, επομένως δεν ενδείκνυται για χρήση σε αυτόν την ομάδα ασθενών. Το Shixofren δεν είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία των διαταραχών συμπεριφοράς που σχετίζονται με άνοια.

Αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια

Σε μία μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της από στόματος ρισπεριδόνης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που ακολούθησαν θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά παρουσίασαν μία αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με από στόματος ρισπεριδόνη σε αυτόν τον πληθυσμό, η επίπτωση θνησιμότητας ήταν 4,0% για τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με το 3,1% για τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των πιθανοτήτων (odds ratio – 95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 1,21 (0,7, 2,1). Η μέση ηλικία (εύρος) των ασθενών που απεβίωσαν ήταν 86 έτη (εύρος 67-100). Δεδομένα από δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι τα ηλικιωμένα άτομα με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με συμβατικά αντιψυχωσικά έχουν επίσης μικρό αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τα άτομα που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να δοθεί μία σαφής εκτίμηση του ακριβούς μεγέθους του κινδύνου και τα αίτια του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστά. Δεν είναι σαφής η έκταση στην οποία τα ευρήματα της αυξημένης θνησιμότητας σε μελέτες παρατήρησης μπορούν να αποδοθούν στο αντιψυχωσικό φαρμακευτικό προϊόν σε αντίθεση με ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών.

Ταυτόχρονη χρήση με φουροσεμίδη

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με από στόματος ρισπεριδόνη σε ηλικιωμένους

ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση θνησιμότητας σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με φουροσεμίδα μαζί με ρισπεριδόνη (7,3%, μέση ηλικία 89 έτη, εύρος 75-97 έτη) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με ρισπεριδόνη (3,1%, μέση ηλικία 84 έτη, εύρος 70-96 έτη) ή μόνο με φουροσεμίδα (4,1%, μέση ηλικία 80 έτη, εύρος 67-90 έτη). Η αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουροσεμίδα μαζί με ρισπεριδόνη παρατηρήθηκε σε δύο από τις τέσσερις κλινικές δοκιμές. Ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης με άλλα διουρητικά (κυρίως θειαζιδικά διουρητικά που χρησιμοποιούνται σε μικρές δόσεις) δεν σχετίστηκε με παρόμοια ευρήματα.

Δεν έχει αναγνωρισθεί κανένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί αυτό το εύρημα και δεν παρατηρήθηκε κανένα σταθερό μοτίβο για την αιτία θανάτου. Παρόλα αυτά, πρέπει να δίδεται προσοχή και οι κίνδυνοι και τα οφέλη αυτού του συνδυασμού ή της συγχορήγησης άλλων ισχυρών διουρητικών πρέπει να εξετάζονται πριν από την απόφαση χρήσης τους. Δεν εμφανίστηκε αυξημένη επίπτωση θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν άλλα διουρητικά ως συγχορηγούμενα φάρμακα με τη ρισπεριδόνη. Ανεξαρτήτως θεραπείας, η αφυδάτωση ήταν ένας συνολικός παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας και, για το λόγο αυτό, πρέπει να αποφεύγεται προσεκτικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Αγγειοεγκεφαλικά ανεπιθύμητα συμβάματα

Κατά προσέγγιση τριπλάσια αύξηση του κινδύνου για αγγειοεγκεφαλικά ανεπιθύμητα συμβάματα παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό με άνοια με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα (pooled data) από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με από στόματος ρισπεριδόνη σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς (ηλικίας > 65 ετών) με άνοια, έδειξαν ότι τα αγγειοεγκεφαλικά ανεπιθύμητα συμβάματα (σοβαρά και όχι σοβαρά, μαζί) παρουσιάστηκαν στο 3,3% (33/1009) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και στο 1,2% (8/712) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των πιθανοτήτων (odds ratio – 95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 2,96 (1,34, 7,50). Ο μηχανισμός για τον αυξημένο αυτό κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Το Shixofren πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ορθοστατική υπόταση

Εξαιτίας της δράσης αποκλεισμού της ρισπεριδόνης στους α-υποδοχείς, μπορεί να εμφανισθεί (ορθοστατική) υπόταση, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Κλινικώς σημαντική υπόταση έχει παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος με τη σύγχρονη χρήση ρισπεριδόνης και αντιυπερτασικής θεραπείας. Η ρισπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαταραχές αγωγιμότητας, αφυδάτωση, ελαττωμένο όγκο αίματος ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο). Ο λόγος κινδύνου/οφέλους περαιτέρω θεραπείας με Shixofren πρέπει να αξιολογηθεί εάν επιμένει η κλινικώς σχετιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

Λευκοπενία, ουδετεροπενία, και ακοκκιοκυτταραιμία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας με αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί πολύ σπάνια (<1/10.000 ασθενείς) κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικού χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) ή φαρμακοεπαγώμενης λευκοπενίας/ουδετεροπενίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της διακοπής του Shixofren μόλις παρατηρηθεί το πρώτο σημείο κλινικά σημαντικής μείωσης του WBC απουσία άλλων αιτιολογικών παραγόντων.

Ασθενείς με κλινικά σημαντική ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πυρετό ή άλλα συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης και να λαμβάνουν άμεσα θεραπεία εάν παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα ή σημεία. Ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1 x

10⁹/l) πρέπει να διακόπτουν το Shixofren και να παρακολουθούν τον WBC τους μέχρι να αποκατασταθεί.

Όψιμη δυσκινησία/εξωπυραμιδικά συμπτώματα (TD/EPS)

Φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν σχετιστεί με την επαγωγή όψιμης δυσκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Η έναρξη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων αποτελεί παράγοντα κινδύνου για όψιμη δυσκινησία. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ψυχοδιεγερτικά (π.χ. μεθυλφαινιδάτη) και ρισπεριδόνη, καθώς εξωπυραμιδικά συμπτώματα μπορεί να προκύψουν κατά την προσαρμογή του ενός ή και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Συνιστάται σταδιακή διακοπή της θεραπείας με διεγερτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS)

Το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης του ορού, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται με τα αντιψυχωσικά. Επιπρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύολυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να διακοπούν όλα τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου του Shixofren.

Νόσος του Πάρκινσον και άνοια με σωματία Lewy

Οι ιατροί πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου του Shixofren, σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ή Άνοια με Σωματία Lewy (DLB). Η νόσος του Πάρκινσον μπορεί να επιδεινωθεί με τη ρισπεριδόνη. Και οι δύο ομάδες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Κακόηθους Νευροληπτικού Συνδρόμου, καθώς και να εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ασθενείς αυτοί εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν, επιπλέον των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, και σύγχυση, θόλωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Παρόλο που η ανοχή με από στόματος ρισπεριδόνη πρέπει να καθορισθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Shixofren, αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σπάνια κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς με προηγούμενη ανοχή στην από στόματος ρισπεριδόνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Εάν εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, διακόψτε τη χρήση του Shixofren, ξεκινήστε γενικά υποστηρικτικά μέτρα όπως ενδείκνυται κλινικά και παρακολουθήστε τον ασθενή μέχρι τα σημεία και τα συμπτώματα να υποχωρήσουν (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης και παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη κατά τη διάρκεια θεραπείας με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγουμένως αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί συσχέτιση με κετοξέωση και σπάνια με διαβητικό κόμα. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιοδήποτε άτυπο αντιψυχωσικό, συμπεριλαμβανομένου του Shixofren, πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης.

Αύξηση σωματικού βάρους

Έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση σωματικού βάρους με τη χρήση του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Υπερπρολακτιναιμία

Η υπερπρολακτιναιμία είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η αξιολόγηση των επιπέδων της προλακτίνης στο πλάσμα του αίματος συνιστάται σε ασθενείς με ενδείξεις πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την προλακτίνη (π.χ. γυναικομαστία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ανωοθυλακιορρηξία, διαταραχή γονιμότητας, μειωμένη λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία, γαλακτόρροια).

Μελέτες ιστικής καλλιέργειας υποδεικνύουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη στους όγκους των ανθρώπινων μαστών μπορεί να διεγείρεται από την προλακτίνη. Αν και μέχρι στιγμής δεν έχει καταδειχθεί σαφής συσχετισμός με τη χορήγηση αντιψυχωσικών σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σχετικό ιατρικό ιστορικό. Το Shixofren πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερπρολακτιναιμία και σε ασθενείς με όγκους πιθανώς εξαρτώμενους από την προλακτίνη.

Παράταση του διαστήματος QT

Η παράταση του διαστήματος QT έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η ρισπεριδόνη ρισπεριδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, βραδυκαρδία ή με διαταραχές των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία), καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμογόνων επιδράσεων, και κατά την ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Επιληπτικές κρίσεις

Το Shixofren πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων καταστάσεων που δυνητικά ελαττώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων.

Πριαπισμός

Μπορεί να εμφανισθεί πριαπισμός με τη θεραπεία με Shixofren εξαιτίας των επιδράσεων αποκλεισμού στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται η κατάλληλη φροντίδα όταν συνταγογραφείται το Shixofren σε ασθενείς που θα βιώσουν καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, ταυτόχρονη λήψη θεραπείας με αντιχολινεργική δράση ή αφυδάτωση.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, πρέπει να εντοπίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Shixofren και πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Διεγχειρητικό σύνδρομο χαλαρής ίριδας

Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας (IFIS) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων καταρράκτη σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με ανταγωνιστική δράση στους άλφα1α-αδρενεργικούς υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένου του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το IFIS ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο οφθαλμικών επιπλοκών τόσο κατά τη διάρκεια της επέμβασης όσο και μετά από αυτή. Πριν από την επέμβαση θα πρέπει να αναφέρεται στο χειρουργό οφθαλμίατρο εάν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος ή έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν φαρμακευτικά προϊόντα με ανταγωνιστική δράση στους άλφα1α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Το δυνητικό όφελος από τη διακοπή της θεραπείας με αποκλειστές των άλφα1-αδρενεργικών υποδοχέων πριν από τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί και πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου από τη διακοπή της

αντιψυχωσικής θεραπείας.

Αντιεμετική δράση

Σε προκλινικές μελέτες με ρισπεριδόνη παρατηρήθηκε αντιεμετική δράση. Αυτή η δράση, εάν εμφανιστεί σε ανθρώπους, είναι πιθανό να καλύπτει τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή καταστάσεων, όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και οι όγκοι του εγκεφάλου.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Παρόλο που η από στόματος ρισπεριδόνη έχει μελετηθεί, το εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Το Shixofren πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Χορήγηση

Πρέπει να δίδεται προσοχή για την αποφυγή ακούσιας ένεσης του Shixofren σε αιμοφόρο αγγείο.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά mL ανασυσταθέντος εναιωρήματος, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αλληλεπιδράσεις του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης με συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν αξιολογηθεί συστηματικά. Τα δεδομένα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που παρέχονται σε αυτή την ενότητα βασίζονται σε μελέτες με την από στόματος λαμβανόμενη ρισπεριδόνη.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη φαρμακοδυναμική

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Όπως συμβαίνει και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται η ρισπεριδόνη με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, προπαφαινόνη, αμιωδαρόνη, σοταλόλη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. αμιτριπυλίνη), τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. μαπροτιλίνη), ορισμένα αντισταμινικά, άλλα αντιψυχωσικά, ορισμένα ανθελονοσιακά (δηλ. κινίνη και μεφλοκίνη), και με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν διαταραχή στους ηλεκτρολύτες (υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαμία), βραδυκαρδία, ή με εκείνα που αναστέλλουν τον ηπατικό μεταβολισμό της ρισπεριδόνης. Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός και όχι πλήρης.

Κεντρικής δράσης φαρμακευτικά προϊόντα και αλκοόλ

Η ρισπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν κεντρικά, συμπεριλαμβανομένων ιδίως της αλκοόλης, των οπιούχων, των αντισταμινικών και των βενζοδιαζεπινών, λόγω αυξημένου κινδύνου καταστολής.

Ανωμιστές λεβοντόπα και ντοπαμίνης

Το Shixofren μπορεί να ανταγωνιστεί τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, ιδίως σε τελικά στάδια της νόσου του Parkinson, πρέπει να συνταγογραφείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση κάθε θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα με υποτασική επίδραση

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχει παρατηρηθεί κλινικώς σημαντική υπόταση με ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης και αντιυπερτασικής θεραπείας.

Ψυχοδιεγερτικά

Η συνδυασμένη χρήση ψυχοδιεγερτικών (π.χ., μεθυλφαινιδάτη) με ρισπεριδόνη μπορεί να οδηγήσει σε εξωπυραμιδικά συμπτώματα κατά την αλλαγή της μίας ή και των δύο θεραπειών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη φαρμακοκινητική

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A4. Αμφότερες η ρισπεριδόνη και ο δραστικός μεταβολίτης της, 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη, είναι υποστρώματα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr). Οι ουσίες που τροποποιούν τη δράση του CYP2D6, ή οι ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά ή επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr, ενδέχεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.

Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6

Η συγχορήγηση του Shixofren με ισχυρό αναστολέα του CYP2D6 ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Υψηλότερες δόσεις ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης (π.χ. παροξετίνη, βλέπε στη συνέχεια). Αναμένεται ότι άλλοι αναστολείς του CYP2D6, όπως είναι η κινιδίνη, ενδέχεται να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα με παρόμοιο τρόπο. Κατά την έναρξη ή διακοπή ταυτόχρονης θεραπείας με παροξετίνη, κινιδίνη, ή άλλο ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, ειδικά σε υψηλότερες δόσεις, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση του Shixofren.

Αναστολείς του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr

Η συγχορήγηση του Shixofren με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα. Κατά την έναρξη ή διακοπή ταυτόχρονης θεραπείας με ιτρακοναζόλη ή άλλο ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση του Shixofren.

Επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr

Η συγχορήγηση του Shixofren με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα. Κατά την έναρξη ή διακοπή ταυτόχρονης θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή άλλο ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση του Shixofren. Οι επαγωγείς του CYP3A4 ασκούν την επίδρασή τους με χρονοεξαρτώμενο τρόπο και ενδέχεται να χρειαστούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη επίδραση μετά από την εισαγωγή. Αντίθετα, κατά τη διακοπή, για την επαγωγή του CYP3A4 ενδέχεται να χρειαστούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες μέχρι να μειωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών

Όταν το εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης λαμβάνεται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών, δεν υπάρχει κλινικά σχετική εκτόπιση οποιασδήποτε δραστικής ουσίας από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Κατά τη χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να συμβουλευέστε την αντίστοιχη επισήμανση για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού και την πιθανή ανάγκη προσαρμογής της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η σχετικότητα των αποτελεσμάτων από αυτές τις μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστη.

Παραδείγματα

Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται δυνητικά να αλληλεπιδράσουν ή τα οποία δείχθηκε ότι δεναλληλεπιδρούν με τη ρισπεριδόνη αναφέρονται στη συνέχεια:

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης

Αντιβακτηριακά:

- Η ερυθρομυκίνη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της Ρ-gr, δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.
- Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και επαγωγέας της Ρ-gr, μείωσε τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα.

Αντιχολινεστεράσες:

- Η δονεπεξίλη και η γκαλανταμίνη, αμφότερα υποστρώματα των CYP2D6 και CYP3A4, δεν παρουσιάζουν κλινικώς σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος

Αντιεπιληπτικά:

- Η καρβαμαζεπίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και επαγωγέας της P-gr, έχει δείξει ότι ελαττώνει τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με π.χ. φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη, οι οποίες επίσης επάγουν το ηπατικό ένζυμο CYP3A4, καθώς και την P- γλυκοπρωτεΐνη.
- Η τοπιραμάτη μείωσε μέτρια τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης, αλλά όχι αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Επομένως, αυτή η αλληλεπίδραση είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

Αντιμυκητιασικά:

- Η ιτρακοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της P-gr, στη δόση των 200 mg/ημέρα, αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα κατά περίπου 70%, σε δόσεις ρισπεριδόνης 2 έως 8 mg/ημέρα.
- Η κετοκοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της P-gr, σε δόση 200 mg/ημέρα, αύξησε τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα και μείωσε τις συγκεντρώσεις της 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνης στο πλάσμα.

Αντιψυχωσικά:

- Οι φαινοθειαζίνες ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

Αντιικά:

- Αναστολείς πρωτεάσης: Δεν διατίθενται επίσημα δεδομένα μελέτης. Ωστόσο, καθώς η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και ασθενής αναστολέας του CYP2D6, η ριτοναβίρη και οι ενισχυμένοι με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης δυνητικά αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.

Βήτα-αποκλειστές:

- Ορισμένοι β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου:

- Η βεραπαμίλη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της P-gr, αυξάνει τη συγκέντρωση της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα του γαστρεντερικού:

- Ανταγωνιστές του H₂-υποδοχέα: Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη, αμφότεροι ασθενείς αναστολείς των CYP2D6 και CYP3A4, αύξησαν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης, αλλά μόνο οριακά αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

SSRIs και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά:

- Η φλουοξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αυξάνει τη συγκέντρωση της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.
- Η παροξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά, σε δόσεις έως και 20 mg/ημέρα, αυξάνει σε μικρότερο βαθμό αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Ωστόσο, οι υψηλότερες δόσεις παροξετίνης ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.

- Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Η αμιτριπυλίνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.
- Η σετραλίνη, ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6, και η φλουβοξαμίνη, ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4, σε δόσεις έως και 100 mg/ημέρα, δεν σχετίζονται με κλινικά σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης. Ωστόσο, δόσεις υψηλότερες των 100 mg/ημέρα σετραλίνης ή φλουβοξαμίνης ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.

Επίδραση της ρισπεριδόνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Αντιεπιληπτικά:

- Η ρισπεριδόνη δεν επιδεικνύει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού ή της τοπιραμάτης.

Αντιψυχωσικά:

- Η αριπιπραζόλη, ένα υπόστρωμα των CYP2D6 και CYP3A4: Τα δισκία ή οι ενέσεις ρισπεριδόνης δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του αθροίσματος της αριπιπραζόλης και του ενεργού μεταβολίτη της, της δεϋδροαριπιπραζόλης.

Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας:

- Η ρισπεριδόνη δεν επιδεικνύει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

Λίθιο:

- Η ρισπεριδόνη δεν επιδεικνύει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του λιθίου.

Ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης με φουροσεμίδα

Βλέπε παράγραφο 4.4 αναφορικά με την αυξημένη θνητότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα φουροσεμίδα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρισπεριδόνης σε έγκυες γυναίκες. Η ρισπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, αλλά έχουν παρουσιασθεί άλλοι τύποι τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Νεογνά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένου του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, κινδυνεύουν να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμидικών συμπτωμάτων και /ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπέρτονια, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογνήματα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Το Shixofren δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Σε μελέτες σε ζώα, η ρισπεριδόνη και η 9-υδρόξυ-ρಿಸπεριδόνη απεκκρίνονται στο γάλα. Έχει καταδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδρόξυ-ρಿಸπεριδόνη απεκκρίνονται επίσης στο μητρικό γάλα του ανθρώπου σε μικρές ποσότητες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη που θηλάζουν. Επομένως, το όφελος του θηλασμού πρέπει να σταθμίζεται έναντι των δυνητικών κινδύνων για το παιδί.

Γονιμότητα

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ανταγωνίζονται τους υποδοχείς D₂ ντοπαμίνης, η ρισπεριδόνη αυξάνει τα επίπεδα της προλακτίνης. Η υπερπρολακτιναιμία πιθανώς καταστέλλει την GnRH του υποθαλάμου, προκαλώντας μειωμένη έκκριση γοναδοτροπινών της υπόφυσης. Αυτό, στη συνέχεια, πιθανώς να αναστέλλει την αναπαραγωγική λειτουργία επηρεάζοντας τη στεροειδογένεση των γονάδων τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες ασθενείς.

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές επιδράσεις σε μη-κλινικές μελέτες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Slixofren έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων εξαιτίας των πιθανών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση (βλ. παράγραφο 4.8).

Επομένως, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 1/10$) είναι: αϋπνία, άγχος, κεφαλαλγία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παρκινσονισμός και κατάθλιψη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ως δόσοεξαρτώμενες συμπεριελάμβαναν παρκινσονισμό και ακαθυσία.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις της θέσης ένεσης, συμπεριλαμβανομένων νέκρωσης της θέσης ένεσης, αποστήματος, κυτταρίτιδας, έλκους, αιματώματος, κύστης και οζιδίου. Η συχνότητα εμφάνισης θεωρείται μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Μεμονωμένα περιστατικά απαιτούσαν χειρουργική παρέμβαση.

Ακολουθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία με τη ρισπεριδόνη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ανά κατηγορία συχνότητας, όπως εκτιμήθηκαν από τις κλινικές δοκιμές του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	πνευμονία, βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ουρολοίμωξη, γρίπη	λοιμώξη του αναπνευστικού συστήματος, κυστίτιδα, λοίμωξη του ωτός, λοίμωξη του οφθαλμού, αμυγδαλίτιδα, ονχομυκητίαση, κυτταρίτιδα, λοίμωξη, εντοπισμένη λοίμωξη, ιογενής λοίμωξη, ακαρεοδερματίτιδα, υποδόριο απόστημα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		αναιμία	μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, θρομβοπενία, μειωμένος αιματοκρίτης	ακοκκιοκυτταραιμία', ουδετεροπενία, αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων	

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία	αναφυλακτική αντίδραση ^γ	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υπερπρολακτιναμία ^α	παρουσία γλυκόζης στα ούρα	απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, αύξηση σωματικού βάρους, αύξηση της όρεξης, μείωση σωματικού βάρους, μείωση της όρεξης	σακχαρώδης διαβήτης ^β , ανορεξία, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος	δηλητηρίαση με νερό ^γ , υπογλυκαιμία, υπερινσουλιναμία ^γ , πολυδιψία	διαβητική κετοξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία ^δ , κατάθλιψη, άγχος	διαταραχή του ύπνου, διέγερση, μειωμένη γενετήσια ορμή	μανία, συγχυτική κατάσταση ανοργασμία, νευρικότητα, εφιάλτης	κατατονία, υπονοβασία, σχετιζόμενη με τον ύπνο διαταραχή πρόσληψης τροφής, αμβλύ συναίσθημα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	παρκινσονισμός ^δ , κεφαλαλγία	καταστολή/υπνηλία, ακαθυσία ^δ , δυστονία ^δ , ζάλη, δυσκινησία ^δ , τρόμος	όψιμη δυσκινησία, εγκεφαλική ισχαιμία, απώλεια της συνείδησης, σπασμός ^δ , συγκοπή, ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχή ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, ζάλη θέσης, διαταραχή στην προσοχή, δυσαρθρία, δυσγευσία, υπαισθησία, παραισθησία	κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, έλλειψη αντίδρασης σε ερεθίσματα, καταστολή του επιπέδου συνείδησης, διαβητικό κώμα, τρόμος της κεφαλής	
Οφθαλμικές διαταραχές		θαμπή όραση	επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, αυξημένη δακρύρροια, υπεραϊμία του οφθαλμού	απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, γλαύκωμα, διαταραχή κίνησης του οφθαλμού, συστροφή του οφθαλμικού βολβού, φωτοφοβία, εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, σύνδρομο χαλαρής ίριδας (διεγχειρητικό) ^γ	
Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου			ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, διαταραχή αγωγιμότητας, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, βραδυκαρδία, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών	φλεβοκομβική αρρυθμία	
Αγγειακές		υπόταση, υπέρταση	ορθοστατική υπόταση	πνευμονική εμβολή,	

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
διαταραχές				φλεβική θρόμβωση, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		δύσπνοια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, ρινική συμφόρηση	υπεραερισμός, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συριγμός, επίσταξη	σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, πνευμονία από εισρόφιση, πνευμονική συμφόρηση, ρόγχοι, δυσφωνία, διαταραχή του αναπνευστικού	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, γαστρεντερίτιδα, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, οδονταλγία	ακράτεια κοπράνων, δυσφαγία, μετεωρισμός	παγκρεατίτιδα, εντερική απόφραξη, διογκωμένη γλώσσα, κόπρωμα, χελίτιδα	ειλεός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανφεράση	αυξημένα ηπατικά ένζυμα	ίκτηρος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα	κνησμός, αλωπεκία, έκζεμα, ξηροδερμία, ερύθημα, δυσχρωματισμός δέρματος, ακμή, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα	φαρμακευτικό εξάνθημα, κνίδωση, υπερκεράτωση, πιτυρίδα, διαταραχή δέρματος, βλάβη δέρματος	αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικός πόνος, οσφυαλγία, αρθραλγία	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, δυσκαμψία άρθρωσης, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία	ραβδομυόλυση, στάση σώματος μη φυσιολογική	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		ακράτεια ούρων	πολλακιουρία, κατακράτηση ούρων, δυσουρία		
Καταστάσεις της κήσης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου				σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών ^ν	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		στυτική δυσλειτουργία, αμηνόρροια, γαλακτόρροια	διαταραχή εκσπερμάτισης, καθυστερημένη έμμηνος ρύση, διαταραχές εμμήνου ρύσης ^δ , γυναικομαστία, σεξουαλική δυσλειτουργία, μαστοδυνία, δυσφορία μαστού, κοιλικό έκκριμα	πριαπισμός ^ζ , συμφορητική διόγκωση μαστού, διόγκωση μαστού, έκκριση μαστού	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα ^δ , πυρεξία, θωρακικό άλγος, εξασθένιση, κόπωση, άλγος, αντίδραση της	οίδημα προσώπου, ρίγη, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μη φυσιολογικό βάδισμα,	υποθερμία, μειωμένη θερμοκρασία σώματος, περιφερική ψυχρότητα,	

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
		θέσης ένεσης	δίψα, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, μη φυσιολογική αίσθηση, σκλήρυνση ^γ	σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, δυσφορία	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		πτώση	άλγος από ιατρική πράξη		

^α Η υπερπρολακτιναιμία μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσει σε γυναικομαστία, διαταραχές της έμμηνου ρύσεως, αμηνόρροια, ανωθηλακιορρηξία, γαλακτόρροια, διαταραχή γονιμότητας, μειωμένη λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία.

^β Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης στο 0,18% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με ποσοστό 0,11% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συνολική επίπτωση από όλες τις κλινικές δοκιμές ήταν 0,43% σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη.

^γ Δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, αλλά παρατηρήθηκε στο μετά την κυκλοφορία περιβάλλον με ρισπεριδόνη.

^δ Μπορεί να συμβεί εξωπυραμιδική διαταραχή: **Παρκινσονισμός** (υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελετική δυσκαμψία, παρκινσονισμός, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, ακαμψία τύπου οδοντωτού τροχού, βραδυκινησία, υποκινησία, καθλωμένο προσωπείο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα και μη φυσιολογικό μεσόφρνο αντανακλαστικό, παρκινσονικός τρόμος κατά την ηρεμία), **ακαθησία** (ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία και σύνδρομο ανήσυχων ποδών), τρόμος, **δυσκινησία** (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χορειοαθέτωση, αθέτωση και μυόκλονος), δυστονία. Η **δυστονία** περιλαμβάνει δυστονία, υπερτονία, ραιβόκρανο, μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, μυϊκή σύσπαση, βλεφαρόσπασμο, περιστροφή των οφθαλμών, παράλυση γλώσσας, σπασμό προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονο, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονο, σπασμό της γλώσσας και τρισμό. Πρέπει να σημειωθεί ότι έχει περιληφθεί ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων, τα οποία δεν έχουν απαραίτητα εξωπυραμιδική προέλευση. Η **αϋπνία** περιλαμβάνει αρχική αϋπνία, μέση αϋπνία. Ο **σπασμός** περιλαμβάνει σπασμό γενικευμένης επιληψίας. Οι **διαταραχές εμμήνου ρύσης** περιλαμβάνουν ακανόνιστη έμμηνου ρύση, ολιγομηνόρροια. Το **οίδημα** περιλαμβάνει γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντύπωμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν με φαρμακοτεχνικές μορφές παλιπεριδόνης

Η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, συνεπώς, τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των ουσιών (συμπεριλαμβανομένων των από στόματος και των ενέσιμων μορφών) σχετίζονται μεταξύ τους. Επιπλέον των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση προϊόντων τα οποία περιέχουν παλιπεριδόνη και είναι αναμενόμενο να εμφανιστούν και με το Shixofren.

Αναφυλακτική αντίδραση

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης μετά από ένεση με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς με προηγούμενη ανοχή στην από στόματος ρισπεριδόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές διαταραχές

Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας

Επιδράσεις κατηγορίας

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, έτσι και με τη ρισπεριδόνη, έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT. Άλλες καρδιακές επιδράσεις που σχετίζονται με αυτή την κατηγορία και έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά, τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT, περιλαμβάνουν κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, αιφνίδιο θάνατο, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (μη γνωστή συχνότητα).

Αύξηση σωματικού βάρους

Σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων, το 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε σύγκριση με το 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, παρουσίασαν αύξηση του σωματικού βάρους κατά $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους στο καταληκτικό σημείο. Στην ανοικτής επισήμανσης μελέτη διάρκειας 1 έτους του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι μεταβολές στο σωματικό βάρος μεμονωμένων ασθενών ήταν γενικά εντός $\pm 7\%$ από την αρχική τιμή. Στο 25% των ασθενών αυξήθηκε το σωματικό βάρος κατά $\geq 7\%$.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός,
Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337,
Φαξ: + 30 21 06549585,
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Αν και είναι λιγότερο πιθανό να εμφανισθεί υπερδοσολογία με παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα συγκριτικά με τα από στόματος, δίδονται πληροφορίες που αναφέρονται στην από στόματος χορήγηση.

Συμπτώματα

Γενικά, τα σημεία και συμπτώματα που έχουν αναφερθεί είναι αυτά που προέκυψαν από την επαύξηση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων της ρισπεριδόνης. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και σπασμοί. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) έχει αναφερθεί σε σχέση με τη συνδυασμένη υπερδοσολογία από στόματος ρισπεριδόνης και παροξετίνης.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα συμμετοχής πολλών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θεραπεία

Εξασφαλίστε και διατηρήστε βατό αεραγωγό και διασφαλίστε επαρκή οξυγόνωση και αερισμό. Πρέπει να αρχίσει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση που να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο για την ανίχνευση πιθανών αρρυθμιών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη ρισπεριδόνη. Συνεπώς, πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα. Υπόταση και κυκλοφορική κατέρρευση πρέπει να αντιμετωπισθούν με κατάλληλα μέτρα, όπως είναι τα ενδοφλέβια υγρά και/ή οι συμπαθομιμητικοί παραγόντες. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγείται αντιχολινεργικό φαρμακευτικό προϊόν. Η στενή ιατρική επίβλεψη και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζονται μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX08.

Μηχανισμός δράσης

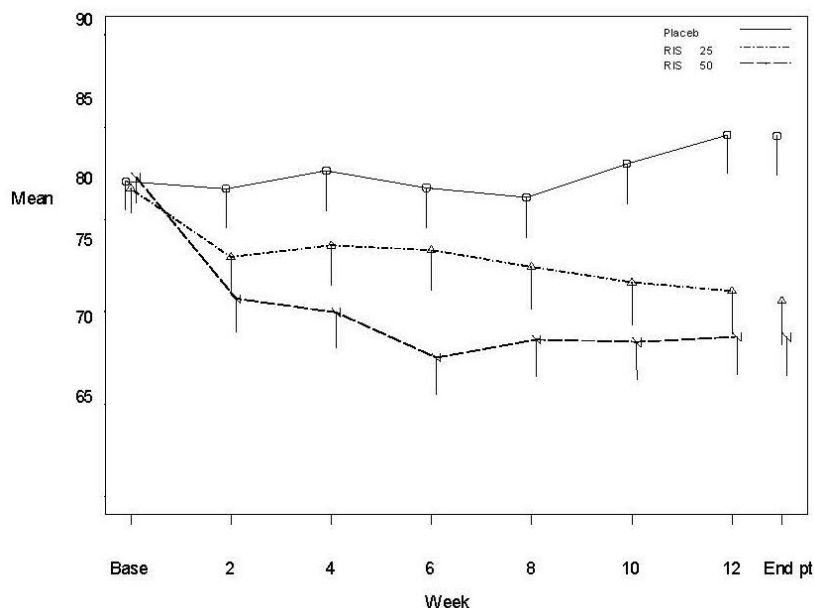
Η ρισπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός μονοαμινεργικός ανταγωνιστής με μοναδικές ιδιότητες. Έχει μεγάλη συγγένεια για τους 5-HT₂ σεροτονινεργικούς και D₂ ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη συνδέεται επίσης με τους άλφα1-αδρενεργικούς υποδοχείς και, με χαμηλότερη συγγένεια, με τους H₁-ισταμινεργικούς και άλφα2-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη δεν έχει καμία χημική συγγένεια για τους χολινεργικούς υποδοχείς. Αν και η ρισπεριδόνη είναι ισχυρός D₂ ανταγωνιστής, ο οποίος θεωρείται ότι βελτιώνει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί μικρότερου βαθμού καταστολή της κινητικής δραστηριότητας και επαγωγή της καταληψίας από τα κλασικά αντιψυχωσικά. Ο 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 στα συναισθηματικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (25 mg και 50 mg) στην αντιμετώπιση των εκδηλώσεων των ψυχωσικών διαταραχών (σχιζοφρένεια/σχιζοσυναισθηματική διαταραχή) καταδείχθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων, σε ενήλικες ψυχωσικούς ασθενείς, νοσηλευόμενους και εξωτερικούς, που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για σχιζοφρένεια.

Σε μία συγκριτική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια, το εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης βρέθηκε να είναι τόσο αποτελεσματικό όσο και η από στόματος χορηγούμενη μορφή. Η μακροχρόνια (50 εβδομάδων) ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης αξιολογήθηκε, επίσης, σε μία ανοικτής επισημάνσης δοκιμή σε σταθεροποιημένους ψυχωσικούς ασθενείς, νοσηλευόμενους και εξωτερικούς, που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Η αποτελεσματικότητα του εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης διατηρήθηκε στην πάροδο του χρόνου (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Μέσος όρος στην συνολική βαθμολόγηση PANSS στην πάροδο του χρόνου (LOCF) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια



5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ρισπεριδόνης από το εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι πλήρης.

Μετά από μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, το προφίλ απελευθέρωσης αποτελείται από μία μικρή αρχική απελευθέρωση ρισπεριδόνης (<1% της δόσης), ακολουθούμενη από ένα μεσοδιάστημα χρόνου 3 εβδομάδων. Η κύρια απελευθέρωση της ρισπεριδόνης ξεκινά από την 3^η εβδομάδα και μετά, διατηρείται από 4 έως 6 εβδομάδες και υποχωρεί έως την εβδομάδα 7. Συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται από στόματος αντιψυχωσική συμπληρωματική θεραπεία κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων θεραπείας με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ο συνδυασμός του προφίλ απελευθέρωσης και του δοσολογικού σχήματος (ενδομυϊκή ένεση κάθε δύο εβδομάδες) έχουν ως αποτέλεσμα τη διατήρηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα παραμένουν έως 4 με 6 εβδομάδες μετά την τελευταία ένεση εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μετά από επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές ενέσεις με 25 ή 50 mg εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης κάθε δύο εβδομάδες, οι διάμεσες κατώτατες και μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος κυμαίνονταν μεταξύ 9,9-19,2 ng/ml και 17,9-45,5 ng/ml, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσσώρευση της ρισπεριδόνης κατά τη μακροχρόνια χρήση (12 μήνες) σε ασθενείς που τους χορηγήθηκαν με ένεση 25-50 mg κάθε δύο εβδομάδες.

Οι παραπάνω μελέτες διεξήχθησαν με γλουτιαία ενδομυϊκή ένεση. Οι δελτοειδείς και γλουτιαίες ενδομυϊκές ενέσεις στις ίδιες δόσεις είναι βιοϊσοδύναμες και, συνεπώς, μπορούν να εναλλάσσονται.

Κατανομή

Η ρισπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2 l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη συνδέεται με την λευκωματίνη και την άλφα1-οξυγλυκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης της ρισπεριδόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 90%, και του ενεργού μεταβολίτη της, 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη, είναι 77%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP2D6 σε 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια φαρμακολογική δράση με την ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη αποτελούν το ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα. Το CYP2D6 υπόκειται σε γενετικό πολυμορφισμό. Άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα προς το CYP2D6 μετατρέπουν ταχέως τη ρισπεριδόνη σε 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη, ενώ άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα προς το CYP2D6 τη μετατρέπουν πολύ πιο αργά. Παρότι τα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης και υψηλότερες συγκεντρώσεις 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνης από ό,τι τα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, η συνδυασμένη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και της 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνης (δηλ. του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος), ύστερα από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, είναι παρόμοια στα άτομα με εκτενή και περιορισμένη μεταβολική ικανότητα προς το CYP2D6.

Μία άλλη οδός μεταβολισμού της ρισπεριδόνης είναι η N-αποαλκυλίωση. *In vitro* μελέτες σε μικροσωμάτια του ανθρώπινου ήπατος έδειξαν ότι η ρισπεριδόνη, σε κλινικώς σχετικές συγκεντρώσεις, δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5. Μία εβδομάδα μετά την από στόματος χορήγηση ρισπεριδόνης, το 70% της δόσης απεκκρίθη στα ούρα και το 14% στα κόπρανα. Στα ούρα, η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρσιπεριδόνη αντιπροσωπεύουν το 35-45% της από στόματος χορηγούμενης δόσης. Το υπόλοιπο είναι ανενεργοί μεταβολίτες. Η φάση της αποβολής ολοκληρώνεται περίπου 7 έως 8 εβδομάδες μετά την τελευταία ένεση εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης είναι γραμμική στο εύρος δόσης των 25 – 50 mg χορηγούμενων με ένεση κάθε 2 εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι, ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης με από στόματος ρισπεριδόνη έδειξε κατά μέσο όρο 43% υψηλότερες συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα, 38% μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και μειωμένη κάθαρση του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος κατά 30% στους ηλικιωμένους.

Σε ενήλικες με μέτρια νεφρική νόσο, η κάθαρση του ενεργού τμήματος ήταν ~ 48% της κάθαρσης σε νεαρούς υγιείς ενήλικες (ηλικιακό εύρος 25-35 έτη). Σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική νόσο, η κάθαρση του ενεργού τμήματος ήταν ~ 31% της κάθαρσης σε νεαρούς υγιείς ενήλικες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ενεργού τμήματος ήταν 16,7 ώρες σε νεαρούς ενήλικες, 24,9 ώρες σε ενήλικες με μέτρια νεφρική νόσο (ή ~ 1,5 φορές απ' ό,τι σε νεαρούς ενήλικες) και 28,8 ώρες σε άτομα με σοβαρή νεφρική νόσο (ή ~ 1,7 φορές απ' ό,τι σε νεαρούς ενήλικες). Οι συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν φυσιολογικές σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, αλλά το μέσο ελεύθερο κλάσμα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν αυξημένο κατά 37,1%.

Η από στόματος κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της ρισπεριδόνης και του ενεργού τμήματος σε ενήλικες με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από εκείνες τις παραμέτρους σε νεαρούς υγιείς ενήλικες.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Δεν υπήρξε καμία σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος και της αλλαγής στα αποτελέσματα στη συνολική PANSS (Κλίμακα Θετικών και Αρνητικών Συμπτωμάτων) και στη συνολική ESRS (Κλίμακα Μέτρησης Εξωπυραμιδικών Συμπτωμάτων) κατά τις επισκέψεις αξιολόγησης σε καμία από τις δοκιμές φάσης III στις οποίες μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια.

Φύλο, φυλή και κάπνισμα

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού αποκάλυψε ότι δεν υπάρχει καμία εμφανής επίδραση του φύλου, της φυλής ή του καπνίσματος στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παρόμοια προς τις μελέτες (υπο)χρόνιας τοξικότητας με από στόματος ρισπεριδόνη σε αρουραίους και σκύλους, οι κύριες δράσεις της θεραπείας με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (μέχρι 12 μήνες ενδομυϊκής χορήγησης) ήταν μεσολαβούμενη από την προλακτίνη διέγερση του μαστικού αδένου, αλλαγές στο γεννητικό σύστημα του αρσενικού και του θηλυκού και δράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), σχετιζόμενες με τη φαρμακοδυναμική δράση της ρισπεριδόνης. Σε μία μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους που λάμβαναν ρισπεριδόνη από στόματος, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα στα νεογνά και καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη. Σε μία μελέτη 40 εβδομάδων με νεαρούς σκύλους που έλαβαν ρισπεριδόνη από στόματος, υπήρξε καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση. Με βάση την AUC, η ανάπτυξη των μακρών οστών δεν επηρεάστηκε σε σκύλους με έκθεση 3,6 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση από στόματος σε εφήβους (1,5 mg/ημέρα), ενώ παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα μακρά οστά και τη σεξουαλική ωρίμανση με έκθεση 15 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση από στόματος σε εφήβους.

Η ρισπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος στον αρουραίο και στο κουνέλι. Σε μελέτες αναπαραγωγής με ρισπεριδόνη στον αρουραίο, εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά ζευγαρώματος των γεννητόρων και στο βάρος γέννησης και την επιβίωση των απογόνων. Σε αρουραίους, η ενδομήτρια έκθεση σε ρισπεριδόνη συσχετίστηκε με γνωστικά ελλείμματα στην ενήλικη ζωή. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων.

Η χορήγηση εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, για 12 και 24 μήνες, σε δόσεις των 40 mg/kg/2 εβδομάδες, προκάλεσε οστεοδυστροφία. Η δόση επίδρασης για την οστεοδυστροφία σε αρουραίους υπολογιζόταν βάσει των mg/m² σε 8 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο και σχετίζεται με έκθεση πλάσματος κατά 2 φορές την

μέγιστη αναμενόμενη έκθεση σε ανθρώπους που λαμβάνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Δεν παρατηρήθηκε οστεοδυστροφία σε σκύλους που έλαβαν εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης έως και 20 mg/kg/2 εβδομάδες, για 12 μήνες. Από τη δόση αυτή προέκυψε έκθεση πλάσματος έως και 14 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις γονοτοξικού δυναμικού.

Όπως αναμένεται από έναν ισχυρό ανταγωνιστή ντοπαμίνης D₂, σε μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος ρισπεριδόνη σε αρουραίους και ποντικούς, εμφανίστηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαστικών αδένων (και στα δύο είδη).

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης με ενδομυϊκή χορήγηση εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε αρουραίους Wistar (Hannover) (δόσεις των 5 και 40 mg/kg/2 εβδομάδες), παρατηρήθηκε αύξηση στις επιπτώσεις όγκων του ενδοκρινικού παγκρέατος, της υπόφυσης και του μυελού των επινεφριδίων στα 40mg/kg, ενώ όγκοι του μαστικού αδένου παρουσιάστηκαν στα 5 και 40 mg/kg. Οι όγκοι αυτοί που παρατηρήθηκαν με από στόματος και ενδομυϊκή χορήγηση μπορεί να σχετίζονται με τον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D₂ υποδοχείς και την υπερπρολακτιναιμία. Οι μελέτες ιστικής καλλιέργειας υποδεικνύουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη στους όγκους των ανθρώπινων μαστών μπορεί να διεγερθεί με την προλακτίνη. Η υπερασβεστιαμία, η οποία θεωρείται ότι συμβάλλει στην αύξηση της επίπτωσης όγκων του μυελού των επινεφριδίων στους αρουραίους που έλαβαν εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες δόσεων. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η υπερασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσει φαιοχρωμοκυτώματα στους ανθρώπους.

Αδενώματα νεφρικών σωληναρίων εμφανίστηκαν σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στα 40 mg/kg/2 εβδομάδες. Δεν εμφανίστηκαν νεφρικοί όγκοι στην ομάδα ελέγχου της χαμηλής δόσης, του ενέσιμου διαλύματος NaCl 9 mg/mL (0,9%) ή του φορέα μικροσφαιριδίων. Ο υποκείμενος μηχανισμός των νεφρικών όγκων σε αρσενικούς αρουραίους Wistar (Hannover) που έλαβαν εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι άγνωστος. Αύξηση, σχετιζόμενη με τη θεραπεία, στην επίπτωση νεφρικών όγκων δεν εμφανίστηκε σε από στόματος μελέτες καρκινογένεσης με αρουραίους Wistar (Wiga) ή σε ποντίκια Swiss που τους χορηγήθηκε από στόματος ρισπεριδόνη. Μελέτες που διεξήχθησαν για να διερευνήσουν τις διαφορές μεταξύ των υπογενών στο προφίλ όγκου οργάνου υποδηλώνουν ότι το υπογένος Wistar (Hannover) που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες καρκινογένεσης διαφέρει ουσιαστικά από το υπογένος Wistar (Wiga) που χρησιμοποιήθηκε στην από στόματος μελέτη καρκινογένεσης σε σχέση με τις αυθόρμητες, σχετιζόμενες με την ηλικία, μη-νεοπλασματικές νεφρικές αλλαγές, τις αυξήσεις προλακτίνης στον ορό και τις νεφρικές αλλαγές ως ανταπόκριση στη ρισπεριδόνη. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν αλλαγές σχετιζόμενες με τους νεφρούς σε σκύλους που έκαναν χρόνια θεραπεία με εναιώρημα ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Η συσχέτιση της οστεοδυστροφίας, των μεσολαβόμενων από την προλακτίνη όγκων και των υποτιθέμενων ειδικών για υπογέννη αρουραίων νεφρικών όγκων σε σχέση με τον κίνδυνο για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Παρατηρήθηκε τοπικός ερεθισμός στο σημείο της ένεσης σε σκύλους και αρουραίους ύστερα από χορήγηση υψηλών δόσεων εναιωρήματος ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Σε μία ενδομυϊκή μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 24 μηνών σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στην επίπτωση όγκων στο σημείο της ένεσης είτε στην ομάδα του φορέα είτε στην ενεργή ομάδα.

In vitro και *in vivo* μοντέλα ζώων δείχνουν ότι σε υψηλότερες δόσεις η ρισπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT, η οποία έχει σχετισθεί με μία θεωρητική αύξηση του κινδύνου για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes) σε ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος
Poly(D,L-lactide-co-glycolide)

Διαλύτης

Πολυσορβικό 20
Νατριούχος καρμελλόζη
Δινάτριο άλας όξινο φωσφορικό διυδρικό
Κιτρικό οξύ, άνυδρο
Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες στους 2-8°C

Μετά την ανασύσταση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, τότε ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν μπορούν, φυσιολογικά, να υπερβαίνουν τις 6 ώρες στους 25°C, εκτός εάν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται ολόκληρη η συσκευασία σε ψυγείο (2-8°C).

Σε περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμο ψυγείο, το Shixofren μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 25°C για όχι περισσότερο από 7 ημέρες πριν από την χορήγηση.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε συσκευασία περιέχει τα ακόλουθα εξαρτήματα συσκευασμένα σε πλαστικό δίσκο:

- Ένα διαγές γυάλινο φιαλίδιο με γκρι ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο, σφραγισμένο με πτυσσόμενο κάλυμμα αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό πώμα χρώματος ροζ, που περιέχει κόνι για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος
- Ένα διαγές γυάλινο φιαλίδιο με γκρι ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο, σφραγισμένο με πτυσσόμενο κάλυμμα αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό πώμα χρώματος πράσινο, που περιέχει κόνι για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος
- Ένα διαγές γυάλινο φιαλίδιο με γκρι ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο, σφραγισμένο με πτυσσόμενο κάλυμμα αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό πώμα χρώματος μπλε, που περιέχει κόνι για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος.
- Μία διαυγή γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα, σφραγισμένη με καπάκι και γκρι έμβολο πώμα από βρωμοβουτύλιο, που περιέχει 2 ml διαλύτη
- Έναν προσαρμογέα φιαλιδίου για ανασύσταση¹

- Δύο βελόνες Terumo SurGuard®3 για ενδομυϊκή ένεση: μια βελόνα ασφαλείας 21G UTW 1- ίντσας (0,8 mm x 25 mm) με συσκευή προστασίας από τη βελόνα για δελτοειδή χορήγηση και μια βελόνα ασφαλείας 20G TW 2-ιντσών (0,9 mm x 51 mm) με συσκευή προστασίας από τη βελόνα για γλουτιαία χορήγηση

Το Shixofren διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2 ή 5 (συνδεδεμένες) συσκευασίες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Σημαντικές πληροφορίες

Το Shixofren απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στις βήμα-προς-βήμα Οδηγίες για τη Χρήση ώστε να διασφαλιστεί η επιτυχημένη χορήγηση.

Χρησιμοποιήστε τα εξαρτήματα που παρέχονται

Τα εξαρτήματα σε αυτή τη συσκευασία είναι ειδικά σχεδιασμένα για χρήση με το Shixofren. Το Shixofren θα πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με το διαλύτη που παρέχεται στη συσκευασία.

Μην αντικαταστήσετε ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ εξάρτημα της συσκευασίας.

Μην αποθηκεύετε το εναιώρημα μετά την ανασύσταση

Χορηγείτε τη δόση το συντομότερο δυνατό μετά την ανασύσταση ώστε να αποφύγετε την εμφάνιση ιζήματος.

Σωστή δόση

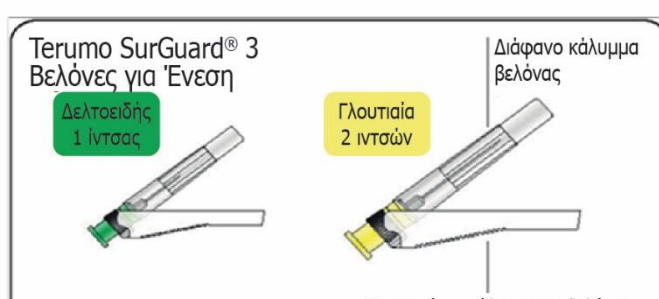
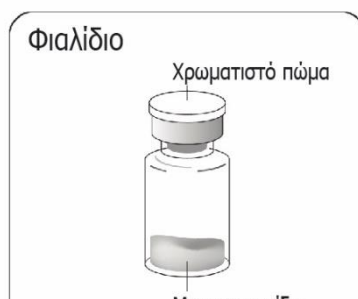
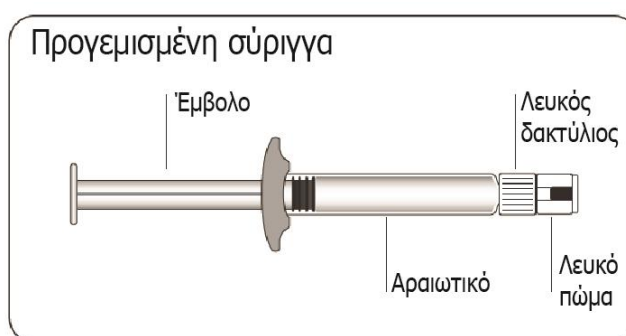
Πρέπει να χορηγηθεί το πλήρες περιεχόμενο του φιαλιδίου ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει αποδοθεί η προβλεπόμενη δόση Shixofren.


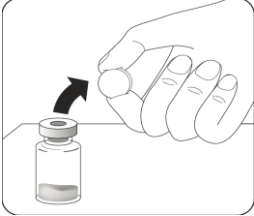
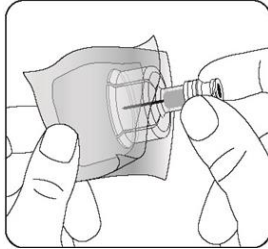
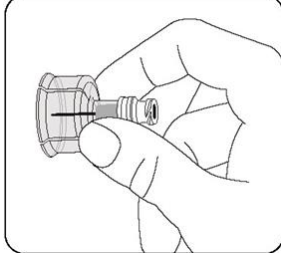
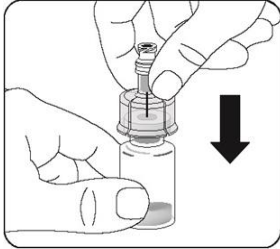
ΣΥΣΚΕΥΗ ΕΦΑΠΑΞ ΧΡΗΣΗΣ


Να μην επαναχρησιμοποιείται

Οι ιατρικές συσκευές απαιτούν ειδικά χαρακτηριστικά υλικών ώστε να λειτουργούν όπως προβλέπεται. Αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν προσδιοριστεί για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε απόπειρα να αναπροσαρμοστεί η συσκευή για επακόλουθη επαναχρησιμοποίηση μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ακεραιότητα της συσκευής ή να οδηγήσει σε επιδείνωση της απόδοσης.

Περιεχόμενα της συσκευασίας



Βήμα 1	Συγκεντρώστε τα εξαρτήματα		
Βγάλτε τη συσκευασία	Συνδέστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου στο φιαλίδιο		
		 	
<p>Περιμένετε 30 λεπτά</p> <p>Βγάλτε τη συσκευασία από το ψυγείο και αφήστε το να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την ανασύσταση.</p> <p>Μη θερμάνετε με οποιοδήποτε άλλο τρόπο.</p>	<p>Απομακρύνετε το πώμα από το φιαλίδιο</p> <p>Αφαιρέστε το χρωματιστό πώμα από το φιαλίδιο.</p> <p>Σκουπίστε το γκρίζο πώμα με ένα <u>μαντήλι αλκοόλης</u>.</p> <p>Αφήστε να στεγνώσει.</p> <p>Μην απομακρύνετε το γκρίζο ελαστικό πώμα.</p>	<p>Ετοιμάστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου</p> <p>Τραβήξτε προς τα κάτω το κάλυμμα της κυψέλης και αφαιρέστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου κρατώντας ανάμεσα από το άσπρο πώμα luer και το κάτω περίβλημα.</p> <p>Μην αγγίζετε την ακίδα ή το σημείο σύνδεσης luer σε καμία περίπτωση. Αυτό θα οδηγήσει σε επιμόλυνση.</p>	<p>Συνδέστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου στο φιαλίδιο</p> <p>Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε σταθερή επιφάνεια και κρατήστε το από τη βάση. Κατευθύνετε τον προσαρμογέα φιαλιδίου κεντρικά πάνω από το γκρίζο ελαστικό πώμα. Σπρώξτε προς τα κάτω στην κορυφή του φιαλιδίου τον προσαρμογέα φιαλιδίου έως ότου εφαρμόσει με ασφάλεια στη θέση του και ακουστεί το χαρακτηριστικό κλικ.</p> <p>Μην τοποθετείτε τον προσαρμογέα φιαλιδίου υπό γωνία, καθώς ο διαλύτης μπορεί να διαρρεύσει κατά τη μεταφορά στο φιαλίδιο.</p>

			
--	--	--	---

Συνδέστε την προγεμισμένη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου



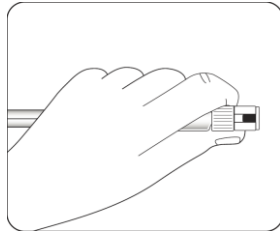
Καθαρίστε το σημείο σύνδεσης

Κρατήστε το φιαλίδιο σε όρθια θέση ώστε να αποφύγετε διαρροές.

Κρατήστε τη βάση του φιαλιδίου και σκουπίστε το σημείο σύνδεσης luer (μπλε δακτύλιος) του προσαρμογέα φιαλιδίου με ένα μαντήλι αλκοόλης και αφήστε να στεγνώσει πριν προσαρμόσετε τη σύριγγα.

Μην ανακινείτε.

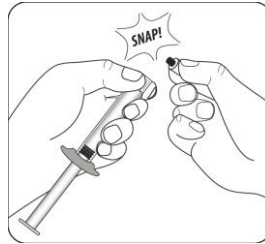
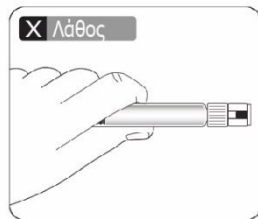
Μην αγγίζετε το σημείο σύνδεσης luer του προσαρμογέα φιαλιδίου. Κάτι τέτοιο θα οδηγήσει σε επιμόλυνση.



Χρησιμοποιείτε την κατάλληλη λαβή

Κρατήστε το άκρο της σύριγγας από το λευκό δακτύλιο.

Μην κρατάτε τη σύριγγα από το γυαλί κατά τη συναρμολόγηση.

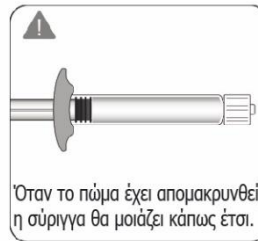


Απομακρύνετε το πώμα

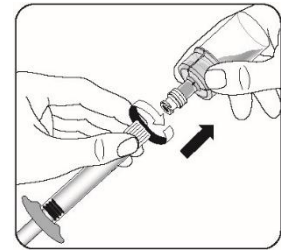
Κρατώντας το λευκό δακτύλιο, σπάστε το λευκό καπάκι.

Μην περιστρέφετε ή κόβετε το λευκό πώμα.

Μην αγγίζετε το άκρο της σύριγγας. Κάτι τέτοιο θα οδηγήσει σε επιμόλυνση.



Το σπασμένο κάλυμμα μπορεί να απορριφθεί.



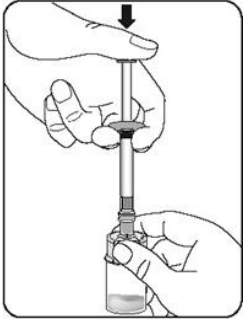
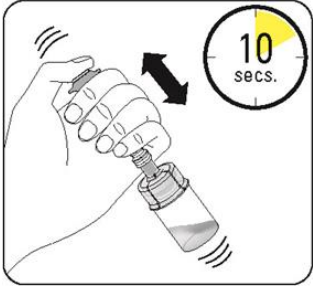
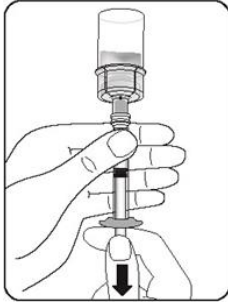
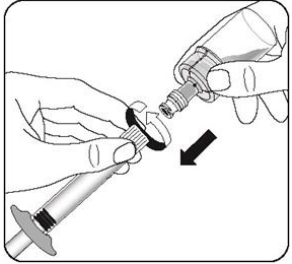
Συνδέστε τη σύριγγα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου

Κρατήστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου από το κάτω περίβλημα ώστε να παραμείνει ακίνητος.

Καθώς κρατάτε το λευκό δακτύλιο της σύριγγας, εισάγετε και πιέστε το άκρο της σύριγγας στο μπλε δακτύλιο του προσαρμογέα φιαλιδίου και περιστρέψτε κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού ώστε να διασφαλιστεί η σύνδεση της σύριγγας στον προσαρμογέα του φιαλιδίου (μην σφίγγετε υπερβολικά).

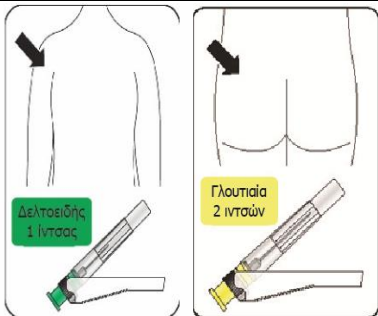
Μην κρατάτε τη σύριγγα από το γυαλί.

Αυτό μπορεί να προκαλέσει χαλάρωση ή αποκόλληση του λευκού δακτυλίου.

Βήμα 2		Ανασύσταση των μικροσφαιριδίων	
			
<p>Μεταφέρετε τον διαλύτη</p>	<p>Εναιωρήστε τα μικροσφαιρίδια στον διαλύτη</p>	<p>Μεταφέρετε το εναιώρημα στη σύριγγα</p>	<p>Απομακρύνετε τον προσαρμογέα φιαλιδίου</p>
<p>Μεταφέρετε ολόκληρη την ποσότητα του διαλύτη από τη σύριγγα στο φιαλίδιο.</p>	<p>Συνεχίζοντας να πέζετε κάτω το έμβολο, ανακινείστε έντονα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα, όπως φαίνεται στην εικόνα.</p>	<p>Αναστρέψτε πλήρως το φιαλίδιο. Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα κάτω ώστε να αναρροφήσετε ολόκληρο το περιεχόμενο από το φιαλίδιο μέσα στη σύριγγα.</p>	<p>Κρατήστε το λευκό δακτύλιο της σύριγγας και ξεβιδώστε από τον προσαρμογέα φιαλιδίου.</p>
<p>⚠ Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα βρίσκεται τώρα υπό πίεση. Εξακολουθείτε να κρατάτε το έμβολο με τον αντίχειρα.</p>	<p><u>Ελέγξτε το εναιώρημα.</u> Όταν έχει γίνει σωστή ανάμιξη, το εναιώρημα φαίνεται ομοιογενές, παχύρρευστο και γαλακτώδες στο χρώμα. Τα μικροσφαιρίδια θα είναι ορατά στο υγρό.</p>		<p>Απορρίψτε κατάλληλα τόσο το φιαλίδιο όσο και τον προσαρμογέα φιαλιδίου.</p>
	<p>Προχωρήστε άμεσα στο επόμενο βήμα ώστε να μην κατακαθίσει το εναιώρημα.</p>		

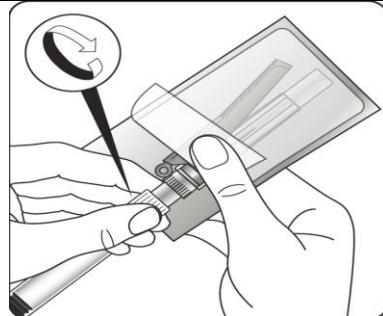
Βήμα 3

Προσαρμόστε τη βελόνα



Επιλέξτε την κατάλληλη βελόνα

Επιλέξτε τη βελόνα με βάση την περιοχή της ένεσης (γλουτιαία ή δελτοειδή).

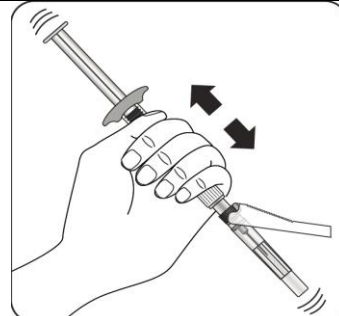


Προσαρμόστε τη βελόνα

Τραβήξτε μερικώς το κάλυμμα της κυψέλης και χρησιμοποιήστε για να πιάσετε τη βάση της βελόνας, όπως φαίνεται στη εικόνα.

Κρατώντας το λευκό δακτύλιο της σύριγγας, προσαρμόστε τη σύριγγα στη σύνδεση luer με τη βελόνα με μία σταθερή **περιστροφική κίνηση κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού** μέχρι να σφίξει.

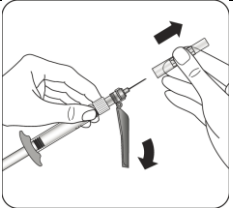
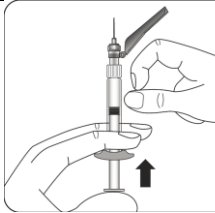
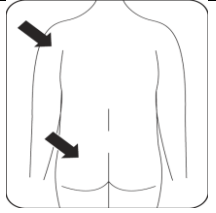
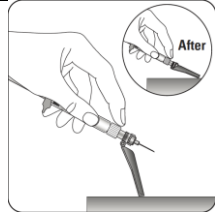

Μην αγγίζετε το άνοιγμα luer της βελόνας. Κάτι τέτοιο θα οδηγήσει σε επιμόλυνση.



Επαναιωρήστε τα μικροσφαιρίδια

Απομακρύνετε πλήρως το κάλυμμα της κυψέλης.

Αμέσως πριν από την ένεση, ανακινήστε έντονα και πάλι τη σύριγγα, καθώς θα έχει σχηματιστεί κάποιο ίζημα.

Βήμα 4	Πραγματοποιήστε την ένεση με τη δόση			
 <p>Απομακρύνετε το διαφανές προστατευτικό της βελόνας</p> <p>Μετακινήστε προς τα πίσω τη συσκευή ασφαλείας της βελόνας προς τη σύριγγα, όπως φαίνεται στην εικόνα. Έπειτα κρατήστε το λευκό δακτύλιο της σύριγγας και τραβήξτε προσεκτικά το διαφανές προστατευτικό της βελόνας προς τα έξω.</p> <p>Μην περιστρέψετε το διαφανές προστατευτικό της βελόνας, καθώς μπορεί να χαλαρώσει η σύνδεση luer.</p>	 <p>Απομακρύνετε τις φυσαλίδες αέρα</p> <p>Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και χτυπήστε απαλά τη σύριγγα ώστε να ανέβουν προς τα επάνω τυχόν φυσαλίδες αέρα.</p> <p>Πιέστε αργά και προσεκτικά το έμβολο προς τα πάνω ώστε να απομακρύνετε τον αέρα.</p>	 <p>Κάνετε την ένεση</p> <p>Χορηγήστε αμέσως όλο το περιεχόμενο της σύριγγας ενδομυϊκά στο γλουτιαίο ή δελτοειδή μυ του ασθενούς.</p> <p>Η γλουτιαία ένεση πρέπει να γίνεται στο άνω-εξωτερικό τεταρτημόριο της γλουτιαίας περιοχής.</p> <p>Μην χορηγείτε ενδοφλέβια.</p>	 <p>Ασφαλίστε τη βελόνα στη συσκευή ασφαλείας</p> <p>Χρησιμοποιώντας <u>το ένα χέρι</u>, τοποθετήστε τη συσκευή ασφαλείας της βελόνας υπό γωνία 45 μοιρών σε μία σκληρή, επίπεδη επιφάνεια. Πιέστε προς τα κάτω με μία σταθερή, γρήγορη κίνηση έως ότου η βελόνα να είναι σταθερά τοποθετημένη στη συσκευή ασφαλείας.</p> <p>Αποφύγετε τον τραυματισμό από τη βελόνα:</p> <p>Μην χρησιμοποιείτε δύο χέρια.</p> <p>Μην αποσυνδέετε σκόπιμα ή χειρίζεστε εσφαλμένα τη συσκευή ασφαλείας της βελόνας.</p> <p>Μην προσπαθήσετε να ισιώσετε τη βελόνα ή να συνδέσετε τη συσκευή ασφαλείας εάν η βελόνα είναι λυγισμένη ή κατεστραμμένη.</p>	 <p>Απορρίψτε κατάλληλα τις βελόνες</p> <p>Επιβεβαιώστε ότι η συσκευή ασφαλείας της βελόνας είναι σταθερά τοποθετημένη.</p> <p>Απορρίψτε σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.</p> <p>Επίσης απορρίψτε τη μη χρησιμοποιημένη βελόνα που παρέχεται με τη συσκευασία.</p>

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά

τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ

Δερβενακίων 6

153 51 Παλλήνη, Αττική

Τηλ.: 210 66 04 300

Fax: 210 66 66 749

Email: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ