

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xerplion 75 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
Xerplion 100 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
Xerplion 150 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

75 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 117 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης σε 0,75 ml που ισοδυναμεί με 75 mg παλιπεριδόνης.

100 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 156 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης σε 1 ml που ισοδυναμεί με 100 mg παλιπεριδόνης.

150 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 234 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης σε 1,5 ml που ισοδυναμεί με 150 mg παλιπεριδόνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Το εναιώρημα είναι λευκό έως υπόλευκο. Το εναιώρημα έχει ουδέτερο pH (περίπου 7,0).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xerplion ενδείκνυται για συντηρητική θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με παλιπεριδόνη ή ρισπεριδόνη.

Σε επιλεγμένους ενήλικες ασθενείς με σχιζοφρένεια και προηγούμενη ανταπόκριση σε από στόματος παλιπεριδόνη ή ρισπεριδόνη, το Xerplion μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προηγούμενη σταθεροποίηση με από στόματος θεραπεία, εάν τα ψυχωσικά συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια και χρειάζεται ενέσιμη θεραπεία μακράς δράσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση του Xerplion είναι 150 mg την πρώτη ημέρα θεραπείας και 100 mg μία εβδομάδα αργότερα (8η ημέρα), χορηγούμενες και οι 2 δόσεις στο δελτοειδή μυ ώστε να επιτευχθούν ταχέως οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις (βλέπε παράγραφο 5.2). Η τρίτη δόση θα πρέπει να χορηγείται ένα μήνα μετά τη δεύτερη εναρκτήρια δόση. Η συνιστώμενη μηνιαία δόση συντήρησης είναι 75 mg. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις εντός του συνιστώμενου εύρους των 25 έως 150 mg, με βάση την ανεκτικότητα και / ή την αποτελεσματικότητα που παρατηρείται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται δόσεις στο άνω όριο του δοσολογικού εύρους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Μετά από τη δεύτερη εναρκτήρια δόση, οι μηνιαίες δόσεις συντήρησης μπορεί να χορηγηθούν είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ.

Προσαρμογή της δόσης συντήρησης μπορεί να πραγματοποιηθεί μηνιαίως. Κατά τις προσαρμογές της δόσης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης του Xerlion (βλέπε παράγραφο 5.2), καθώς οι πλήρεις επιδράσεις των δόσεων συντήρησης μπορεί να μην είναι εμφανείς για αρκετούς μήνες.

Αλλαγή από παλιπεριδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ή ρισπεριδόνη από στόματος σε Xerlion

Η έναρξη της θεραπείας με Xerlion πρέπει να πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην αρχή της παραγράφου 4.2 παραπάνω. Κατά τη μηνιαία θεραπεία συντήρησης με Xerlion, οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως σταθεροποιηθεί σε διάφορες δόσεις δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορούν να επιτύχουν παρόμοια έκθεση στην παλιπεριδόνη σε σταθερή κατάσταση με ένεση. Οι δόσεις συντήρησης του Xerlion που απαιτούνται για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης σε σταθερή κατάσταση απεικονίζονται ακολούθως:

Δόσεις δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης και Xerlion που απαιτείται για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στην παλιπεριδόνη σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης	
Προηγούμενη δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης παλιπεριδόνης	Ένεση Xerlion
3 mg ημερησίως	25-50 mg μηνιαίως
6 mg ημερησίως	75 mg μηνιαίως
9 mg ημερησίως	100 mg μηνιαίως
12 mg ημερησίως	150 mg μηνιαίως

Η προηγούμενη χορήγηση παλιπεριδόνης ή ρισπεριδόνης από στόματος μπορεί να διακοπεί κατά την έναρξη της θεραπείας με Xerlion. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη σταδιακή απόσυρση. Ορισμένοι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από υψηλότερες από στόματος δόσεις παλιπεριδόνης (πχ. 9-12 mg ημερησίως) σε γλουτιαίες ενέσεις με Xerlion μπορεί να έχουν χαμηλότερη έκθεση πλάσματος κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών μετά την αλλαγή. Συνεπώς, εναλλακτικά, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης των ενέσεων στον δελτοειδή για τους πρώτους 6 μήνες.

Αλλαγή από ενέσιμη ρισπεριδόνη με δράση μακράς διάρκειας σε Xerlion

Όταν αλλάζετε τη θεραπεία των ασθενών από ενέσιμη ρισπεριδόνη με δράση μακράς διάρκειας, αρχίστε τη θεραπεία με Xerlion στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης ένεσης. Η χορήγηση του Xerlion πρέπει τότε να συνεχιστεί σε μηνιαία διαστήματα. Το εναρκτήριο δοσολογικό σχήμα μίας εβδομάδας που περιλαμβάνει τις ενδομυϊκές ενέσεις (1η και 8η ημέρα αντίστοιχα), όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2 παραπάνω, δεν είναι αναγκαίο. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως σταθεροποιηθεί σε διαφορετικές δόσεις ενέσιμης ρισπεριδόνης με δράση μακράς διάρκειας μπορούν να επιτύχουν παρόμοια έκθεση στην παλιπεριδόνη σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με μηνιαίες δόσεις Xerlion σύμφωνα με τα εξής:

Δόσεις ενέσιμης ρισπεριδόνης με δράση μακράς διάρκειας και Xerlion που απαιτείται για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στην παλιπεριδόνη σε σταθερή κατάσταση	
Προηγούμενη δόση ενέσιμης ρισπεριδόνης με δράση μακράς διάρκειας	Ένεση Xerlion
25 mg κάθε 2 εβδομάδες	50 mg μηνιαίως
37,5 mg κάθε 2 εβδομάδες	75 mg μηνιαίως
50 mg κάθε 2 εβδομάδες	100 mg μηνιαίως

Η διακοπή των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κατάλληλες συνταγογραφικές πληροφορίες. Εάν διακοπεί η χορήγηση του Xerlion, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης που έχει. Πρέπει να

επαναξιολογείται περιοδικά η ανάγκη για συνέχιση του χορηγούμενου φαρμάκου για τα εξωπυραμυδικά συμπτώματα (ΕΠΣ).

Παραλειφθείσες δόσεις

Αποφυγή της παράλειψης δόσεων

Συνιστάται η χορήγηση της δεύτερης εναρκτήριας δόσης του Xerlion να γίνεται μία εβδομάδα μετά την πρώτη δόση. Προκειμένου να αποφευχθεί η παράλειψη δόσης, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν τη δεύτερη δόση 4 ημέρες πριν ή μετά από το χρονικό σημείο της μίας εβδομάδας (ημέρα 8). Ομοίως, συνιστάται μηνιαία χορήγηση της τρίτης και των επακόλουθων ενέσεων μετά από το εναρκτήριο δοσολογικό σχήμα. Προκειμένου να αποφευχθεί η παράλειψη μίας μηνιαίας δόσης, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν την ένεση έως και 7 ημέρες πριν ή μετά από το μηνιαίο χρονικό σημείο.

Εάν παραλειφθεί η ημερομηνία-στόχος για τη δεύτερη ένεση του Xerlion (ημέρα 8 ± 4 ημέρες), η συνιστώμενη επανέναρξη εξαρτάται από το χρόνο που έχει παρέλθει από την πρώτη ένεση του ασθενούς.

Παράλειψη δεύτερης εναρκτήριας δόσης (< 4 εβδομάδες από την πρώτη ένεση)

Εάν έχουν παρέλθει λιγότερο από 4 εβδομάδες από την πρώτη ένεση, τότε στον ασθενή πρέπει να χορηγηθεί η δεύτερη δόση των 100 mg στο δελτοειδή μυ το συντομότερο δυνατό. Μία τρίτη ένεση Xerlion 75 mg πρέπει να χορηγηθεί είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ 5 εβδομάδες μετά από την πρώτη ένεση (ανεξαρτήτως του χρόνου χορήγησης της δεύτερης ένεσης). Στη συνέχεια, πρέπει να ακολουθείται ο συνήθης μηνιαίος κύκλος ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg, με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Παράλειψη δεύτερης εναρκτήριας δόσης (4-7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση)

Εάν έχουν παρέλθει 4 έως 7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση του Xerlion, συνεχίστε τη δοσολογία με δύο ενέσεις 100 mg ως εξής:

1. μία ένεση στο δελτοειδή μυ το συντομότερο δυνατό
2. μία ακόμα ένεση στο δελτοειδή μυ μία εβδομάδα αργότερα
3. συνέχιση του συνήθους μηνιαίου κύκλου ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg, με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Παράλειψη δεύτερης εναρκτήριας δόσης (> 7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση)

Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 7 εβδομάδες από την πρώτη ένεση με Xerlion, αρχίστε τη δοσολογία όπως περιγράφεται για την αρχική συνιστώμενη εναρκτήρια χορήγηση του Xerlion παραπάνω.

Παράλειψη μηνιαίας δόσης συντήρησης (1 μήνας έως 6 εβδομάδες)

Μετά την έναρξη, ο συνιστώμενος κύκλος ενέσεων του Xerlion είναι μηνιαίος. Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 6 εβδομάδες από την τελευταία ένεση, τότε πρέπει να χορηγηθεί η προηγούμενη σταθεροποιημένη δόση το συντομότερο δυνατό, ακολουθούμενη από μηνιαίες ενέσεις.

Παράλειψη μηνιαίας δόσης συντήρησης (> 6 εβδομάδες έως 6 μήνες)

Εάν έχουν παρέλθει πάνω από 6 εβδομάδες από την τελευταία ένεση με Xerlion, συνιστώνται τα εξής:

Για ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με δόσεις των 25 έως 100 mg

1. μία ένεση στο δελτοειδή μυ το συντομότερο δυνατό στην ίδια δόση με την οποία είχε σταθεροποιηθεί ο ασθενής στο παρελθόν
2. μία ακόμα ένεση στο δελτοειδή μυ (ίδια δόση) μία εβδομάδα αργότερα (8η ημέρα)
3. συνέχιση του συνήθους μηνιαίου κύκλου ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg, με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Για ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με δόσεις των 150 mg

1. μία ένεση με δόση 100 mg στο δελτοειδή μυ το συντομότερο δυνατό
2. μία ακόμα ένεση με δόση 100 mg στο δελτοειδή μυ μία εβδομάδα αργότερα (ημέρα 8)
3. συνέχιση του συνήθους μηνιαίου κύκλου ενέσεων είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ των 25 mg έως 150 mg, με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Παράλειψη μηνιαίας δόσης συντήρησης (> 6 μήνες)

Εάν έχουν παρέλθει περισσότεροι από 6 μήνες από την τελευταία ένεση του Xerlion, αρχίστε τη δοσολογία όπως περιγράφεται για την αρχική συνιστώμενη εναρκτήρια χορήγηση του Xerlion παραπάνω.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια στους ηλικιωμένους > 65 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Γενικά, η συνιστώμενη δοσολογία του Xerlion για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι η ίδια όπως και για τους νεότερους ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης (βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία* παρακάτω για τη συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Xerlion δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 έως < 80 ml/min), η συνιστώμενη δόση έναρξης με Xerlion είναι 100 mg την πρώτη ημέρα θεραπείας και 75 mg μία εβδομάδα αργότερα, χορηγούμενες και οι δύο στο δελτοειδή μυ. Η συνιστώμενη μηνιαία δόση συντήρησης είναι 50 mg, η οποία μπορεί να κυμανθεί από 25 έως 100 mg με βάση την ανεκτικότητα και/ή την αποτελεσματικότητα στον ασθενή.

Το Xerlion δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση την εμπειρία με τη χορηγούμενη από στόματος παλιπεριδόνη, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς η παλιπεριδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xerlion σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Xerlion προορίζεται για ενδομυϊκή χρήση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω οποιασδήποτε άλλης οδού. Πρέπει να ενίεται αργά, βαθιά μέσα στον δελτοειδή ή το γλουτιαίο μυ. Κάθε ένεση πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται με μία εφάπαξ ένεση. Η δόση δεν πρέπει να χορηγείται σε τμηματικές ενέσεις.

Κάθε μία από τις εναρκτήριες δόσεις της ημέρας 1 και της ημέρας 8 πρέπει να χορηγείται στο δελτοειδή μυ για να επιτευχθούν ταχέως θεραπευτικές συγκεντρώσεις (βλέπε παράγραφο 5.2). Μετά από τη δεύτερη εναρκτήρια δόση, οι μηνιαίες δόσεις συντήρησης μπορεί να χορηγηθούν είτε στο δελτοειδή είτε στο γλουτιαίο μυ. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αλλαγής από το γλουτιαίο στο δελτοειδή μυ (και *αντιστρόφως*) στην περίπτωση πόνου στο σημείο ένεσης, εάν η δυσφορία στο

σημείο της ένεσης δεν είναι καλά ανεκτή (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται επίσης να γίνεται εναλλαγή μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς πλευράς (βλέπε παρακάτω).

Για οδηγίες χρήσης και χειρισμού του Xerlion, βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης (πληροφορίες που προορίζονται για επαγγελματίες υγείας).

Χορήγηση στο δελτοειδή μυ

Το συνιστώμενο μέγεθος της βελόνας για την αρχική χορήγηση και τη χορήγηση συντήρησης του Xerlion στο δελτοειδή μυ καθορίζεται από το βάρος του ασθενούς. Για τους ασθενείς ≥ 90 kg, συνιστάται βελόνα μεγέθους 1½ ίντσας, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Για τους ασθενείς < 90 kg, συνιστάται βελόνα μεγέθους 1 ίντσας, 23 gauge (25,4 mm x 0,64 mm). Οι ενέσεις στο δελτοειδή πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ των δύο δελτοειδών μυών.

Χορήγηση στο γλουτιαίο μυ

Το συνιστώμενο μέγεθος βελόνας για τη χορήγηση συντήρησης του Xerlion στο γλουτιαίο μυ είναι 1½ ίντσα, 22 gauge (38,1 mm x 0,72 mm). Η χορήγηση πρέπει να γίνεται στο άνω-έξω τεταρτημόριο της γλουτιαίας περιοχής. Οι ενέσεις στο γλουτό πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ των δύο γλουτιαίων μυών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στη ρισπεριδόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση σε ασθενείς σε κατάσταση οξείας διέγερσης ή σοβαρής ψύχωσης

Το Xerlion δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διαχείριση καταστάσεων οξείας διέγερσης ή σοβαρής ψύχωσης όταν επιβάλλεται ο άμεσος έλεγχος των συμπτωμάτων.

Διάστημα QT

Απαιτείται προσοχή όταν η παλιπεριδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, καθώς και κατά τη συγχορήγηση του με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης στον ορό, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με την παλιπεριδόνη. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου η παλιπεριδόνη πρέπει να διακόπτεται.

Όψιμη δυσκινησία/εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα 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. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης και της παλιπεριδόνης.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ψυχοδιεγερτικά (πχ μεθυλφαινιδάτη) και παλιπεριδόνη, καθώς εξωπυραμιδικά συμπτώματα μπορεί να προκύψουν κατά την προσαρμογή του

ενός ή και των δύο φαρμάκων. Συνιστάται σταδιακή διακοπή της θεραπείας με διεγερτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας έχουν αναφερθεί με το Xerlion. Η ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί πολύ σπάνια (< 1/10.000 ασθενείς) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικού χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) ή φαρμακογενούς λευκοπενίας/ουδετεροπενίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και η διακοπή του Xerlion πρέπει να εξετάζεται με το πρώτο σημείο κλινικά σημαντικής μείωσης του αριθμού των λευκοκυττάρων, απουσία άλλων αιτιολογικών παραγόντων. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πυρετό ή άλλα συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης και να λάβουν άμεσα θεραπεία εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα ή σημεία. Οι ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1 x 10⁹/l) πρέπει να διακόπτουν το Xerlion και να υποβάλλονται σε παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων τους μέχρι την ανάρρωση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς που στο παρελθόν είχαν επιδείξει ανοχή στην από στόματος ρισπεριδόνη ή στην από στόματος παλιπεριδόνη έχουν σπάνια αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.8).

Αν εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, διακόψτε τη χρήση του Xerlion, 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 συμπεριλαμβανομένων του διαβητικού κώματος και της κετοξέωσης, κατά τη διάρκεια θεραπείας με παλιπεριδόνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Xerlion 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 βάρους με τη χρήση του Xerlion. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση του σωματικού βάρους.

Χρήση σε ασθενείς με εξαρτώμενους από την προλακτίνη όγκους

Οι μελέτες ιστικής καλλιέργειας υποδεικνύουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη στους όγκους των ανθρώπινων μαστών μπορεί να διεγερθεί με την προλακτίνη. Αν και δεν έχει καταδειχθεί σαφής συσχέτισμός με τη χορήγηση αντιψυχωσικών σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σχετικό ιατρικό ιστορικό. Η παλιπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχοντα όγκο πιθανώς εξαρτώμενο από την προλακτίνη.

Ορθοστατική υπόταση

Η παλιπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε μερικούς ασθενείς εξαιτίας της ανασταλτικής της δράσης στους α-υποδοχείς.

Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις τρεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 6 εβδομάδων, σταθερής δόσης δοκιμές με από στόματος χορηγούμενα δισκία παλιπεριδόνης

παρατεταμένης αποδέσμευσης (3, 6, 9 και 12 mg), αναφέρθηκε ορθοστατική υπόταση στο 2,5% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία με από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη συγκριτικά με το 0,8% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το Xerlion πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), αγγειακή εγκεφαλική νόσο ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή για υπόταση (π.χ. αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Επιληπτικοί σπασμοί

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και, συνεπώς, συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Το Xerlion δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Συνιστάται προσοχή εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί παλιπεριδόνη σε τέτοιους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Το Xerlion δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Το Xerlion πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η εμπειρία από τη ρισπεριδόνη που αναφέρεται στη συνέχεια θεωρείται ότι ισχύει επίσης και για την παλιπεριδόνη.

Συνολική θνησιμότητα

Σε μία μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που έλαβαν θεραπεία με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών που ακολούθησαν αγωγή με ρισπεριδόνη, η θνησιμότητα ήταν 4% σε σύγκριση με 3,1% για το εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

Ένας περίπου τριπλάσιος αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό ασθενών με άνοια με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός.

Νόσος Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

Οι γιατροί πρέπει να αξιολογούν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν χορηγούν Xerlion σε ασθενείς με Νόσο του Parkinson ή Άνοια με Σωματία Lewy (DLB), καθώς και οι δύο πληθυσμιακές ομάδες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου, και εμφάνισης αυξημένης ευαισθησίας στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, μείωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις, επιπρόσθετα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Πριαπισμός

Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης) με ανασταλτικές δράσεις στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχει αναφερθεί επίσης πριαπισμός με από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη, η οποία είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να αναζητούν επείγουσα ιατρική φροντίδα στην περίπτωση που ο πριαπισμός δεν έχει υποχωρήσει εντός 4 ωρών.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία, έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται η κατάλληλη προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Xerlion σε ασθενείς που θα αντιμετωπίσουν καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, π.χ., πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με αντιχολινεργική δράση ή αφυδάτωση.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με αντιψυχωσικά, παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πρέπει να προσδιορίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xerlion και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Αντιεμετική δράση

Κατά τις προκλινικές μελέτες της παλιπεριδόνης παρατηρήθηκε αντιεμετική δράση. Η δράση αυτή, εφόσον εμφανίζεται στον άνθρωπο, μπορεί να καλύψει τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας όσον αφορά συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή καταστάσεις, όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και οι όγκοι στον εγκέφαλο.

Χορήγηση

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η ακούσια ένεση του Xerlion σε αιμοφόρο αγγείο.

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 άλφα 1α-αδρενεργικούς υποδοχείς, όπως το Xerlion (βλ. 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 άλφα 1α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Το δυνητικό όφελος από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς των άλφα 1α αδρενεργικών υποδοχέων πριν από τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί και πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου από τη διακοπή της αντιψυχωσικής θεραπείας.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε ελεύθερο νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Xerplion με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως π.χ. τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), ορισμένα αντιϊσταμινικά, ορισμένα άλλα αντιψυχωσικά και ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη). Η λίστα αυτή είναι ενδεικτική και όχι πλήρης.

Ενδεχόμενη επίδραση του Xerplion σε άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450.

Δεδομένων των κύριων επιδράσεων της παλιπεριδόνης στο ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.8), το Xerplion πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. αγχολυτικά, τα περισσότερα αντιψυχωσικά, υπνωτικά, οπιοειδή, κ.λπ. ή αλκοόλ.

Η παλιπεριδόνη μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Εφόσον ο συνδυασμός αυτός θεωρείται απαραίτητος, ιδιαίτερα σε νόσο του Parkinson τελικού σταδίου, πρέπει να συνταγογραφείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση κάθε θεραπείας.

Λόγω του ενδεχόμενου πρόκλησης ορθοστατικής υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4), μπορεί να παρατηρηθεί αθροιστική δράση όταν το Xerplion χορηγείται μαζί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες που έχουν αυτή την ενδεχόμενη δράση, π.χ. άλλα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά.

Συνιστάται προσοχή εάν η παλιπεριδόνη συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (δηλ. φαινοθειαζίνες ή βουτυροφαινόνες, τρικυκλικά ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), τραμαδόλη, μεφλοκίνη, κ.λπ.).

Η συγχορήγηση των από στόματος χορηγούμενων δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σταθερή κατάσταση (12 mg μία φορά ημερησίως) με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης divalproex sodium (500 mg έως 2.000 mg μία φορά ημερησίως) δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος σε σταθερή κατάσταση.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του Xerplion και του λιθίου, ωστόσο, δεν είναι πιθανό να εμφανιστεί φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Ενδεχόμενη επίδραση άλλων φαρμάκων στο Xerplion

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP2D6 και CYP3A4 μπορεί να συμμετέχουν ελάχιστα στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις, ούτε *in vitro* ούτε *in vivo*, ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Η συγχορήγηση της από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης με παροξετίνη, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6, δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλιπεριδόνης.

Η συγχορήγηση της από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως με καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως, προκάλεσε μείωση κατά περίπου 37% των μέσων τιμών C_{max} και AUC της παλιπεριδόνης σε σταθερή κατάσταση. Αυτή η μείωση προκαλείται, σε σημαντικό βαθμό, από αύξηση κατά 35% της νεφρικής κάθαρσης της παλιπεριδόνης, πιθανόν ως αποτέλεσμα επαγωγής της νεφρικής P-gp από την καρβαμαζεπίνη. Μία ήσσονος σημασίας μείωση της ποσότητας της αμετάβλητης δραστικής ουσίας που εκκρίνεται στα ούρα, υποδηλώνει ότι υπήρξε μικρή επίδραση στο μεταβολισμό του CYP ή στη βιοδιαθεσιμότητα της παλιπεριδόνης κατά τη συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης. Μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιασθούν με υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης. Κατά την έναρξη της καρβαμαζεπίνης, η δόση του Xerplion πρέπει να επαναξιολογείται και να αυξάνεται, εάν είναι

αναγκαίο. Αντίθετα, κατά τη διακοπή της καρβαμαζεπίνης, η δόση του Xerlion πρέπει να επαναξιολογείται και να μειώνεται, εάν είναι αναγκαίο.

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης ενός δισκίου από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 12 mg με δισκία divalproex sodium παρατεταμένης αποδέσμευσης (δύο δισκία των 500 mg μία φορά ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά περίπου 50% των τιμών C_{max} και AUC της παλιπεριδόνης, πιθανόν ως αποτέλεσμα της αυξημένης απορρόφησης από στόματος. Εφόσον δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη συστηματική κάθαρση, δεν θα αναμενόταν μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των δισκίων divalproex sodium παρατεταμένης αποδέσμευσης και της ενδομυϊκής ένεσης με Xerlion. Δεν έχει μελετηθεί αυτή η αλληλεπίδραση με το Xerlion.

Συγχορήγηση του Xerlion με ρισπεριδόνη ή με από στόματος παλιπεριδόνη

Δεδομένου ότι η παλιπεριδόνη είναι ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Xerlion συγχορηγείται με ρισπεριδόνη ή με από στόματος παλιπεριδόνη για εκτεταμένες χρονικές περιόδους. Τα δεδομένα ασφάλειας που περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη χρήση του Xerlion με άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι περιορισμένα.

Συγχορήγηση του Xerlion με ψυχοδιεγερτικά

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παλιπεριδόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ενδομυϊκώς ενιόμενη παλμιτική παλιπεριδόνη και η από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνες σε μελέτες σε ζώα, παρατηρήθηκαν, όμως, άλλες μορφές τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Νεογνά που εκτίθενται σε παλιπεριδόνη κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης διατρέχουν κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης, τα οποία μπορεί να ποικίλλουν 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 Xerlion δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Η παλιπεριδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε είναι πολύ πιθανό να υπάρξουν επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος, εάν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις σε θηλάζουσες γυναίκες. Το Xerlion δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η παλιπεριδόνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω των δυνητικών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση, όπως καταστολή, υπνηλία, συγκοπή, θαμπή όραση (βλέπε 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 στο Xerlion.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις κλινικές δοκιμές ήταν αϋπνία, κεφαλαλγία, άγχος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αντίδραση της θέσης ένεσης, παρκινσονισμός, αυξημένο σωματικό βάρος, ακαθυσία, διέγερση, καταστολή/υπνηλία, ναυτία, δυσκοιλιότητα, ζάλη, μυοσκελετικό άλγος, ταχυκαρδία, τρόμος, κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, κόπωση και δυστονία. Από αυτές, η ακαθυσία και η καταστολή/υπνηλία φάνηκαν ότι ήταν δοσοεξαρτώμενες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ακολουθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την παλιπεριδόνη με βάση την κατηγορία συχνότητας που εκτιμήθηκε σε κλινικές δοκιμές με παλμιτική παλιπεριδόνη. 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 $< 1/1.000$), *πολύ σπάνιες* ($< 1/10.000$) και *μη γνωστές* (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές ^a
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, γρίπη	πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ιγμορίτιδα, κυστίτιδα, λοίμωξη του ωτός, αμυγδαλίτιδα, ονχομυκητίαση, κυτταρίτιδα, υποδόριο απόστημα	λοίμωξη του οφθαλμού, ακαρεοδερματίτιδα	
Διαταραχές του αίματος αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, αναιμία	ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων	ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία		αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υπερπρολακτιναιμία ^b		απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, παρουσία γλυκόζης στα ούρα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη όρεξη	σακχαρώδης διαβήτης ^d , υπερινσουλιναίμια, αυξημένη όρεξη, ανορεξία, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος	διαβητική κετοξέωση, υπογλυκαιμία, πολυδυσψία	δηλητηρίαση με νερό

Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία ^ε	διέγερση, κατάθλιψη, άγχος	διαταραχή ύπνου, μανία, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, νευρικότητα, εφιάλτης	κατατονία, συγχυτική κατάσταση, υπνοβασία, αμβλύ συναίσθημα, ανοργασμία	σχετιζόμενη με τον ύπνο διαταραχή ή πρόσληψη τροφής
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παρκινσονισμός ^γ , ακαθυσία ^γ , καταστολή/υπνηλία, δυστονία ^γ , ζάλη, δυσκινησία ^γ , τρόμος, κεφαλαλγία	όψιμη δυσκινησία, συγκοπή, ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, ζάλη θέσης, διαταραχή στην προσοχή, δυσαρθρία, δυσγευσία, υπαισθησία, παραισθησία	κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, εγκεφαλική ισχαιμία, έλλειψη αντίδρασης σε ερεθίσματα, απώλεια συνείδησης, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σπασμός ^ε , διαταραχή της ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, κούνημα κεφαλής	διαβητικό κώμα
Οφθαλμικές διαταραχές			θαμπή όραση, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία	γλαύκωμα, διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού, συστροφή του οφθαλμικού βολβού, φωτοφοβία, αυξημένη δακρύρροια, υπεραιμία του οφθαλμού	σύνδρομο χαλαρής ίριδος (διεγχειρητικό)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	κολποκοιλιακός αποκλεισμός, διαταραχή αγωγιμότητας, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο διάστημα QT, σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας, βραδυκαρδία, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών	κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική αρρυθμία	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση	υπόταση, ορθοστατική υπόταση	πνευμονική εμβολή, φλεβική θρόμβωση, ερυθρίαση	ισχαιμία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		βήχας, ρινική συμφόρηση	δύσπνοια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη	σύνδρομο υπνικής άπνοιας, πνευμονική συμφόρηση, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, ρόγχοι, συριγμός	υπεραερισμός, πνευμονία από εισρόφηση, δυσφωνία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, οδονταλγία	κοιλιακή δυσφορία, γαστρεντερίτιδα, δυσφαγία, ξηροστομία, μετεωρισμός	παγκρεατίτιδα, εντερική απόφραξη, διογκωμένη γλώσσα, ακράτεια κοπράνων, κοπρόλιθος, χειλίτιδα	ειλεός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		αυξημένες τρανσαμινάσες	αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένο ηπατικό ένζυμο		ίκτηρος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα, αλωπεκία, έκζεμα, ξηροδερμία, ερύθημα, ακμή	φαρμακευτικό εξάνθημα, υπερκεράτωση, σημηγατορροϊκή δερματίτιδα, πιτυρίδα	σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική ή νεκρόλυση, αγγειοίδημα, αποχρωματισμός δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, αρθραλγία	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μυϊκοί σπασμοί, δυσκαμψία άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία	ραβδομύλυση, διόγκωση άρθρωσης	στάση σώματος μη φυσιολογική
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			ακράτεια ούρων, πολλακιουρία, δυσουρία	κατακράτηση ούρων	
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου					σύνδρομο των νεογνών από απόσυρση φαρμάκων (βλέπε παράγραφο 4.6)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		αμηνόρροια	στυτική δυσλειτουργία, διαταραχή εκσπερμάτισης, διαταραχή έμμηνο ρύσης ^ε , γυναικομαστία, γαλακτόρροια, σεξουαλική δυσλειτουργία, μαστοδυνία	πριαπισμός, δυσανεξία μαστού, συμφορητική διόγκωση μαστού, διόγκωση μαστού, κολλικό έκκριμα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		πυρεξία, εξασθένιση, κόπωση, αντίδραση της θέσης ένεσης	οίδημα προσώπου, οίδημα ^ε , αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μη φυσιολογικό βάδισμα, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, σκλήρυνση	υποθερμία, ρίγη, δίψα, σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, απόστημα της θέσης ένεσης, κυτταρίτιδα της θέσης ένεσης, κύστη της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης	μειωμένη θερμοκρασία σώματος, νέκρωση στη θέση της ένεσης, έλκος της θέσης ένεσης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			πτώση		

^α Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως «μη γνωστές» επειδή δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες με παλμιτική παλιπεριδόνη. Προήλθαν είτε από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί, είτε από δεδομένα κλινικών μελετών και / ή αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος με ρισπεριδόνη (οποιοδήποτε σκεύασμα) ή από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη.

^β Ανατρέξτε στην παράγραφο «Υπερπρολακτιναιμία» παρακάτω.

^γ Ανατρέξτε στην παράγραφο «Εξωπυραμидικά συμπτώματα» παρακάτω.

^δ Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης σε ποσοστό 0,32% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xerlion σε σύγκριση με ποσοστό 0,39% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συνολική επίπτωση από όλες τις κλινικές δοκιμές ήταν 0,65% σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xerlion.

^ε **Η απνία περιλαμβάνει:** αρχική απνία, απνία κατά τη μέση του ύπνου. **Ο σπασμός περιλαμβάνει:** σπασμό γενικευμένης επιληψίας. **Το οίδημα περιλαμβάνει:** γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντύπωμα. **Η διαταραχή έμμηνο ρύσης περιλαμβάνει:** καθυστερημένη έμμηνο ρύση, ακανόνιστη έμμηνο ρύση, ολιγομηνόρροια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε φαρμακοτεχνικές μορφές ρισπεριδόνης

Η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, συνεπώς τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των δύο ουσιών (συμπεριλαμβανομένων από στόματος και των ενέσιμων μορφών) σχετίζονται μεταξύ τους.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναφυλακτική αντίδραση

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλακτικής αντίδρασης μετά από ένεση με Xerlion κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που στο παρελθόν είχαν επιδείξει ανοχή στην από στόματος ρισπεριδόνη και την από στόματος παλιπεριδόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θέση ένεσης ήταν το άλγος. Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε ότι ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Οι αξιολογήσεις από τους συμμετέχοντες της μελέτης του άλγους στη θέση ένεσης με βάση μία οπτική αναλογική κλίμακα έτειναν να μειώνονται σε συχνότητα και ένταση με την πάροδο του χρόνου σε όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 με Xerlion. Οι ενέσεις στο δελτοειδή μυ θεωρήθηκαν ότι ήταν ελαφρώς πιο επώδυνες από τις αντίστοιχες ενέσεις στο γλουτιαίο μυ. Οι λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης ήταν κυρίως ήπιες σε ένταση και συμπεριλάμβαναν σκλήρυνση (συχνά), κνησμό (όχι συχνά) και οζίδια (σπάνια).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Τα ΕΠΣ περιλάμβαναν μία συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: του παρκινσονισμού (περιλαμβάνει υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελετική δυσκαμψία, παρκινσονισμό, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σημείο οδοντωτού τροχού, όψιμη δυσκινησία, υποκινησία, καθηλωμένο προσωπείο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα, μη φυσιολογικό μεσόφρνο αντανάκλαστικό και παρκινσονικό τρόπο ηρεμίας), της ακαθησίας (περιλαμβάνει ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία και σύνδρομο ανήσυχων ποδών), της δυσκινησίας (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χορειοαθέτωση, αθέτωση, και μυόκλωνο), της δυστονίας (περιλαμβάνει δυστονία, υπερτονία, ραιβόκρανο, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκές συσπάσεις, βλεφαρόσπασμο, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, παράλυση γλώσσας, σπασμό του προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονο, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονο, σπασμό γλώσσας, και τρισμό) και του τρόμου. Πρέπει να σημειωθεί ότι περιλαμβάνεται ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων, τα οποία δεν έχουν απαραίτητα εξωπυραμιδική προέλευση.

Αύξηση σωματικού βάρους

Στη μελέτη 13 εβδομάδων που περιελάμβανε τη δοσολογία έναρξης 150 mg, η αναλογία των συμμετεχόντων με μη φυσιολογική αύξηση βάρους $\geq 7\%$ έδειξε μία δοσοεξαρτώμενη τάση, με 5% συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με τις συχνότητες εμφάνισης των 6%, 8% και 13% στις ομάδες του Xerlion 25 mg, 100 mg και 150 mg, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της ανοικτής μεταβατικής περιόδου/περιόδου συντήρησης 33 εβδομάδων της δοκιμής μακροπρόθεσμης πρόληψης της υποτροπής, 12% των συμμετεχόντων που λάμβαναν Xerlion πληρούσαν αυτό το κριτήριο (αύξηση σωματικού βάρους $\geq 7\%$ από τη διπλά τυφλή φάση έως το τελικό σημείο). Η μέση (Τ.Α.) μεταβολή του σωματικού βάρους από την έναρξη της ανοικτής θεραπείας ήταν +0,7 (4,79) kg.

Υπερπρολακτιναιμία

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στην προλακτίνη ορού σε άτομα και των δύο φύλων που λάμβαναν Xerlion. Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να υποδηλώνουν αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης (π.χ., αμηνόρροια, γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία) αναφέρθηκαν συνολικά στο $< 1\%$ των συμμετεχόντων της μελέτης.

Επιδράσεις της κατηγορίας

Παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) μπορεί να συμβούν με αντιψυχωσικά.

Περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, έχουν αναφερθεί κατά τη χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων (μη γνωστή συχνότητα εμφάνισης).

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε γενικές γραμμές, τα αναμενόμενα σημεία και συμπτώματα είναι αυτά που προκύπτουν από την υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών επιδράσεων της παλιπεριδόνης, δηλαδή υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, παράταση του διαστήματος QT και εξωπυραμδικά συμπτώματα. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) και κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν αναφερθεί σε έναν ασθενή στα πλαίσια υπερδοσολογίας με από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα συμμετοχής περισσότερων του ενός φαρμάκων.

Διαχείριση

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της παρατεταμένης αποδέσμευσης του φαρμακευτικού προϊόντος και η μακρά ημιπερίοδος ζωής της απέκκρισης της παλιπεριδόνης όταν εκτιμώνται οι θεραπευτικές ανάγκες και η ανάρρωση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την παλιπεριδόνη. Πρέπει να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Εξασφαλίστε και διατηρήστε βατό αεραγωγό και διασφαλίστε επαρκή οξυγόνωση και αερισμό.

Πρέπει να αρχίσει άμεσα καρδιαγγειακή παρακολούθηση που πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Η υπόταση και η κυκλοφορική καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών παραγόντων. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικοί παράγοντες. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX13

Το Xerlion περιέχει ένα ρακεμικό μείγμα (+)- και (-)- παλιπεριδόνης.

Μηχανισμός δράσης

Η παλιπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας που αποκλείει τις μονοαμινεργικές επιδράσεις, οι φαρμακολογικές ιδιότητες του οποίου είναι διαφορετικές από αυτές των παραδοσιακών νευροληπτικών. Η παλιπεριδόνη δεσμεύεται ισχυρά στους σεροτονινεργικούς 5-HT₂ και τους ντοπαμινεργικούς D₂-υποδοχείς. Η παλιπεριδόνη επίσης αποκλείει τους α-1-αδρενεργικούς υποδοχείς και αποκλείει, σε μικρότερο βαθμό, τους H₁-ισταμινεργικούς και τους α-2-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η φαρμακολογική δράση των (+) και (-) εναντιομερών της παλιπεριδόνης είναι ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοια.

Η παλιπεριδόνη δεν δεσμεύεται σε χολινεργικούς υποδοχείς. Παρόλο που η παλιπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D₂-ανταγωνιστής, που θεωρείται ότι ανακουφίζει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί καταληψία σε μικρότερο βαθμό και μειώνει τις κινητικές λειτουργίες σε μικρότερο βαθμό από τα παραδοσιακά νευροληπτικά. Ο έντονος ανταγωνισμός της σεροτονίνης σε κεντρικό επίπεδο μπορεί να ελαττώσει την τάση της παλιπεριδόνης να προκαλεί εξωπυραμδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Οξεία θεραπεία της σχιζοφρένειας

Η αποτελεσματικότητα του Xerlion στην οξεία θεραπεία της σχιζοφρένειας τεκμηριώθηκε σε τέσσερις βραχυπρόθεσμες διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης μελέτες (μία των 9 εβδομάδων και τρεις των 13 εβδομάδων) σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με οξεία υποτροπή, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για σχιζοφρένεια. Οι σταθερές δόσεις του Xerlion σε αυτές τις μελέτες χορηγήθηκαν την 1η, την 8η και την 36η ημέρα στη μελέτη των 9 εβδομάδων και επιπροσθέτως την 64η ημέρα στις μελέτες των 13 εβδομάδων. Δεν χρειάστηκε επιπρόσθετη συμπληρωματική θεραπεία με από στόματος χορηγούμενα αντιψυχωσικά κατά τη διάρκεια της οξείας θεραπείας της σχιζοφρένειας με Xerlion. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας καθορίστηκε η μείωση στη συνολική βαθμολογία της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Η κλίμακα PANSS είναι μία επικυρωμένη λίστα πολυάριθμων στοιχείων που αποτελείται από πέντε παράγοντες για την αξιολόγηση των θετικών συμπτωμάτων, των αρνητικών συμπτωμάτων, των αποδιοργανωμένων σκέψεων, της ανεξέλεγκτης επιθετικότητας/έξαψης και του άγχους/κατάθλιξης. Η λειτουργικότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας προσωπικής και κοινωνικής επίδοσης (Personal and Social Performance, PSP). Η PSP είναι μία επικυρωμένη, κλινικά βαθμονομημένη κλίμακα, η οποία μετρά την προσωπική και κοινωνική λειτουργικότητα σε τέσσερις τομείς: κοινωνικά χρήσιμες δραστηριότητες (εργασία και μελέτη), προσωπικές και κοινωνικές σχέσεις, αυτοεξυπηρέτηση και ενοχλητικές και επιθετικές συμπεριφορές.

Σε μία μελέτη 13 εβδομάδων (n = 636), η οποία σύγκρινε τρεις σταθερές δόσεις του Xerlion (αρχική ένεση 150 mg στο δελτοειδή μυ, ακολουθούμενη από 3 δόσεις των 25 mg/4 εβδομάδες, 100 mg/4 εβδομάδες ή 150 mg/4 εβδομάδες στο γλουτιαίο ή το δελτοειδή μυ) με εικονικό φάρμακο, και οι τρεις δόσεις του Xerlion ήταν ανώτερες από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PANSS. Σε αυτή τη μελέτη, και οι δύο ομάδες θεραπείας των 100 mg/4 εβδομάδες και των 150 mg /4 εβδομάδες, αλλά όχι η ομάδα των 25 mg/4 εβδομάδες, επέδειξαν στατιστική υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη βαθμολογία της κλίμακας PSP. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και τη βελτίωση στην κλίμακα PANSS και παρατηρήθηκε από την 4η ημέρα με σημαντική διαφοροποίηση από το εικονικό φάρμακο στις ομάδες των 25 mg και 150 mg του Xerlion μέχρι την 8η ημέρα.

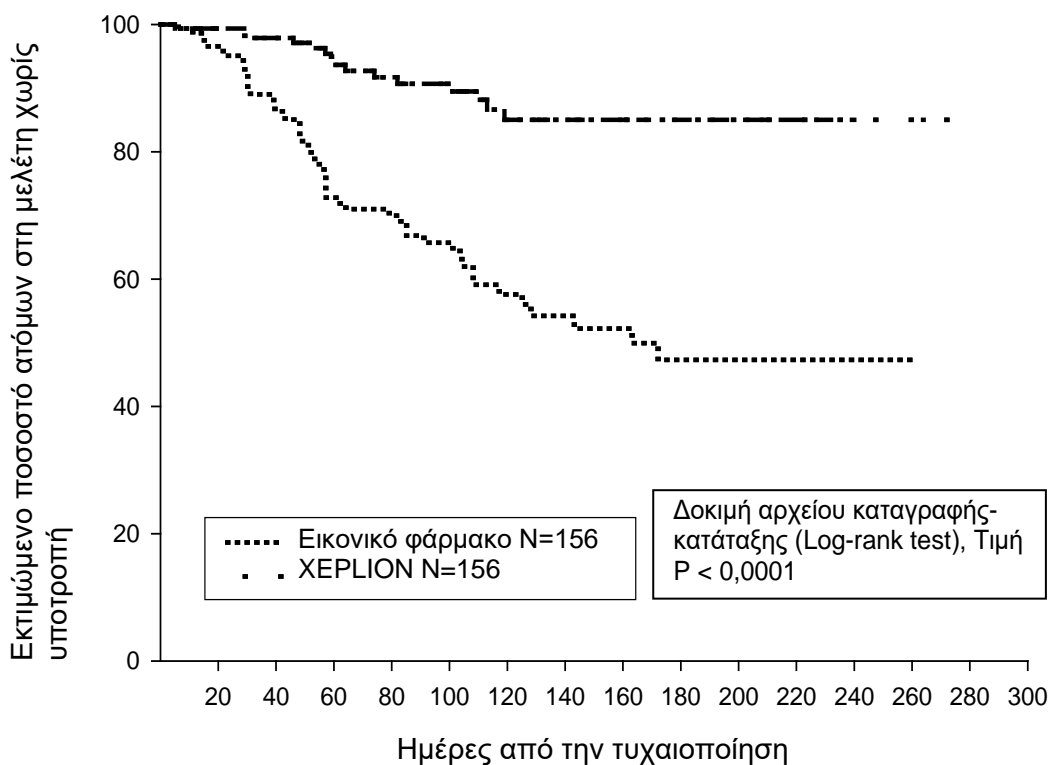
Τα αποτελέσματα των άλλων μελετών έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υπέρ του Xerlion, εκτός της δόσης των 50 mg σε μία μελέτη (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου για τη Σχιζοφρένεια (PANSS) - Μεταβολή από την Έναρξη Θεραπείας έως το Καταληκτικό Σημείο - LOCF για τις μελέτες R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 και R092670-PSY-3007: Σετ ανάλυσης κύριας αποτελεσματικότητας					
	Εικονικό φάρμακο	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155	--	n = 161	n = 160
Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (T.A.)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	--	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Μέση μεταβολή (T.A.)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	--	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	--	0,034	--	< 0,001	< 0,001

R092670-PSY-3003 Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (Τ.Α.) Μέση μεταβολή (Τ.Α.) Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	n = 132 92,4 (12,55) -4,1 (21,01) --	--	n = 93 89,9 (10,78) -7,9 (18,71) 0,193	n = 94 90,1 (11,66) -11,0 (19,06) 0,019	n = 30 92,2 (11,72) -5,5 (19,78) --
R092670-PSY-3004 Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (Τ.Α.) Μέση μεταβολή (Τ.Α.) Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	n = 125 90,7 (12,22) -7,0 (20,07) --	n = 129 90,7 (12,25) -13,6 (21,45) 0,015	n = 128 91,2 (12,02) -13,2 (20,14) 0,017	n = 131 90,8 (11,70) -16,1 (20,36) < 0,001	--
R092670-SCH-201 Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη θεραπείας (Τ.Α.) Μέση μεταβολή (Τ.Α.) Τιμή P (έναντι του εικονικού φαρμάκου)	n = 66 87,8 (13,90) 6,2 (18,25) --	--	n = 63 88,0 (12,39) -5,2 (21,52) 0,001	n = 68 85,2 (11,09) -7,8 (19,40) < 0,0001	--

* Για τη μελέτη R092670-PSY-3007 χορηγήθηκε μία εναρκτήρια δόση 150 mg σε όλους τους ασθενείς στις ομάδες θεραπείας με Xerplion την ημέρα 1, ακολουθούμενη μετέπειτα από την εκχωρημένη δόση.
Σημείωση: Η αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία δηλώνει βελτίωση.

Διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας
Η αποτελεσματικότητα του Xerplion στη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας, αποδείχθηκε σε μία πιο μακροπρόθεσμη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη ευέλικτης δόσης όπου συμμετείχαν 849 μη ηλικιωμένοι ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Αυτή η μελέτη περιελάμβανε μία ανοικτή φάση οξείας θεραπείας και σταθεροποίησης 33 εβδομάδων, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο φάση για την παρατήρηση της υποτροπής και μία ανοικτή περίοδο επέκτασης 52 εβδομάδων. Σε αυτή τη μελέτη, οι δόσεις του Xerplion συμπεριλάμβαναν 25, 50, 75 και 100 mg χορηγούμενα μηνιαίως. Η δόση των 75 mg επιτράπηκε μόνο στην ανοικτή συμπληρωματική περίοδο των 52 εβδομάδων. Οι συμμετέχοντες αρχικά έλαβαν ευέλικτες δόσεις (25-100 mg) Xerplion κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου των 9 εβδομάδων, ακολουθούμενες από μία περίοδο συντήρησης 24 εβδομάδων, όπου τα άτομα έπρεπε να έχουν βαθμολογία στην κλίμακα PANSS ≤ 75 . Οι προσαρμογές στη δοσολογία επιτράπηκαν μόνο τις πρώτες 12 εβδομάδες της περιόδου συντήρησης. Συνολικά 410 σταθεροποιημένοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε για να λάβουν Xerplion (διάμεση διάρκεια 171 ημέρες [εύρος 1 ημέρα έως 407 ημέρες]), είτε για να λάβουν εικονικό φάρμακο (διάμεση διάρκεια 105 ημέρες [εύρος 8 ημέρες έως 441 ημέρες]) μέχρι να υπάρξει υποτροπή των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας στη μεταβλητή διάρκεια διπλά τυφλή φάση. Η δοκιμή διεκόπη πρώιμα για λόγους αποτελεσματικότητας καθώς παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη χρονική διάρκεια έως την υποτροπή ($p < 0,0001$, Εικόνα 1) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xerplion συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου = 4,32, 95% CI: 2,4-7,7).



Εικόνα 1: Διάγραμμα του χρόνου έως την υποτροπή κατά Kaplan-Meier – Ενδιάμεση ανάλυση (Σετ ενδιάμεσης ανάλυσης της πρόθεσης θεραπείας)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xerlione σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σχιζοφρένεια. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η παλμιτική παλιπεριδόνη είναι το προφάρμακο παλμιτικού εστέρα της παλιπεριδόνης. Λόγω της εξαιρετικά χαμηλής υδατοδιαλυτότητάς της, η παλμιτική παλιπεριδόνη διαλύεται αργά μετά από ενδομυϊκή ένεση πριν υδρολυθεί σε παλιπεριδόνη και απορροφηθεί στη συστηματική κυκλοφορία. Μετά από μία εφάπαξ ενδομυϊκή δόση, οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα αυξάνονται σταδιακά ώστε να φτάσουν σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε διάμεση T_{max} 13 ημερών. Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας αρχίζει ήδη από την 1η ημέρα και διαρκεί για τουλάχιστον 4 μήνες.

Μετά από ενδομυϊκή ένεση υπό τη μορφή εφάπαξ δόσεων (25-150 mg) στο δελτοειδή μυ, κατά μέσο όρο, παρατηρήθηκε 28% υψηλότερη C_{max} συγκριτικά με την ένεση στο γλουτιαίο μυ. Οι δύο αρχικές ενδομυϊκές ενέσεις στο δελτοειδή των 150 mg την 1η ημέρα και των 100 mg την 8η ημέρα βοηθούν να επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις γρήγορα. Το προφίλ αποδέσμευσης και το δοσολογικό σχήμα του Xerlione έχουν ως αποτέλεσμα σταθερές θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η συνολική έκθεση της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του Xerlione ήταν ανάλογη της δόσης σε εύρος δόσεων 25-150 mg και λιγότερο από ανάλογη της δόσης για τη C_{max} για δόσεις που υπερβαίνουν τα 50 mg. Ο μέσος όρος του λόγου των μέγιστων προς τις ελάχιστες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση για τη δόση του Xerlione των 100 mg ήταν 1,8 μετά από χορήγηση στο γλουτιαίο και 2,2 μετά από χορήγηση στο δελτοειδή μυ. Η διάμεση φαινόμενη ημιπερίοδος ζωής της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση του Xerlione σε εύρος δόσεων 25-150 mg κυμάνθηκε από 25-49 ημέρες.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της παλμιτικής παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του Xerlion είναι 100%.

Μετά από τη χορήγηση της παλμιτικής παλιπεριδόνης, τα (+) και (-) εναντιομερή της παλιπεριδόνης αλληλομετατρέπονται, επιτυγχάνοντας αναλογία AUC (+) προς (-) περίπου 1,6-1,8.

Η δέσμευση της ρακεμικής παλιπεριδόνης με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι 74%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μία εβδομάδα μετά από τη χορήγηση μιας εφάπαξ από στόματος δόσης άμεσης αποδέσμευσης 1 mg ¹⁴C-παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα, υποδηλώνοντας ότι η παλιπεριδόνη δεν μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Το 80% περίπου της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 11% στα κόπρανα. Τέσσερις μεταβολικές οδοί έχουν αναγνωριστεί *in vivo*, καμία από τις οποίες δεν αντιστοιχούσε σε περισσότερο από 6,5% της δόσης: αποαλκυλίωση, υδροξυλίωση, αφυδρογόνωση και διάσπαση της βενζισοξαζόλης. Αν και *in vitro* μελέτες έδειξαν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης, δεν υπάρχουν αποδείξεις *in vivo* ότι τα ισοένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της παλιπεριδόνης. Οι αναλύσεις της φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν κάποια ορατή διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση παλιπεριδόνης από στόματος μεταξύ των ατόμων που μεταβολίζουν εκτενώς και αυτών που μεταβολίζουν λίγο τα υποστρώματα του ενζύμου CYP2D6. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωματικά ένζυμα έδειξαν ότι η παλιπεριδόνη δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η παλιπεριδόνη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης και ένας ασθενής αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης σε υψηλές συγκεντρώσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα *in vivo* δεδομένα και η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη.

Ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη με δράση μακράς διάρκειας έναντι της από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης

Το Xerlion έχει σχεδιαστεί να παρέχει παλιπεριδόνη σε μηνιαία βάση, ενώ η από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγείται σε ημερήσια βάση. Το εναρκτήριο δοσολογικό σχήμα για το Xerlion (150 mg/100 mg στο δελτοειδή μυ την ημέρα 1/ ημέρα 8) σχεδιάστηκε για να επιτευχθούν ταχέως συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κατά την έναρξη της θεραπείας χωρίς τη χρήση από στόματος συμπληρωματικής θεραπείας.

Γενικά, τα συνολικά επίπεδα στο πλάσμα με Xerlion κατά την έναρξη της θεραπείας κυμαίνονταν εντός του εύρους έκθεσης που παρατηρήθηκε με 6-12 mg από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η χρήση του σχήματος έναρξης του Xerlion επέτρεψε στους ασθενείς να παραμείνουν σε αυτό το θεραπευτικό παράθυρο έκθεσης των 6-12 mg από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, ακόμα και σε ημέρες με χαμηλές συγκεντρώσεις πριν τη δόση (ημέρα 8 και ημέρα 36). Λόγω της διαφοράς στα διάμεσα φαρμακοκινητικά προφίλ μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν γίνεται άμεση σύγκριση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων τους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η παλιπεριδόνη δεν μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Παρόλο που το Xerlion δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε μία μελέτη με από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh), οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης παλιπεριδόνης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες με αυτές των υγιών ατόμων. Η παλιπεριδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η διάθεση μίας εφάπαξ από στόματος χορηγούμενης δόσης παλιπεριδόνης 3 mg σε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης μελετήθηκε σε άτομα με διαφορετικά επίπεδα νεφρικής λειτουργίας. Η απέκκριση της παλιπεριδόνης ελαττώθηκε καθώς μειωνόταν η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης. Η ολική κάθαρση της παλιπεριδόνης μειώθηκε σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία κατά 32% κατά μέσο όρο σε ήπια (Κάθαρση Κρεατινίνης [CrCl] = 50 έως < 80 ml/min), κατά 64% σε μέτρια (CrCl = 30 έως < 50 ml/min) και κατά 71% σε σοβαρή (CrCl 10 έως < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, που αντιστοιχεί σε μέση αύξηση της έκθεσης (AUC_{inf}) κατά 1,5, 2,6 και 4,8 φορές, αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιή άτομα. Βάσει ενός περιορισμένου αριθμού παρατηρήσεων με Xerlion σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις, συνιστάται μειωμένη δόση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξε σχετιζόμενες με την ηλικία διαφορές στη φαρμακοκινητική.

Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)/σωματικό βάρος

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες με παλμιτική παλιπεριδόνη έχουν δείξει κάπως χαμηλότερες (10-20%) συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα σε ασθενείς που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φυλή

Η ανάλυση των δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από μελέτες με από στόματος χορηγούμενη παλιπεριδόνη, δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης μετά από τη χορήγηση του Xerlion.

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Κάπνισμα

Με βάση *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα, η παλιπεριδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου CYP1A2. Επομένως, το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Η επίδραση του καπνίσματος στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης δεν μελετήθηκε με το Xerlion. Μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση δεδομένα με από στόματος χορηγούμενα δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, έδειξε μία ελαφρά μειωμένη έκθεση στην παλιπεριδόνη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η διαφορά αυτή δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων της ενδομυϊκώς ενιόμενης παλμιτικής παλιπεριδόνης (μηνιαίο σκεύασμα) και της από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης σε αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και επαγόμενες από την προλακτίνη επιπτώσεις στους μάζικούς αδένες και τα γεννητικά όργανα. Σε ζώα που έλαβαν παλμιτική παλιπεριδόνη, παρατηρήθηκε φλεγμονώδης αντίδραση στο σημείο ενδομυϊκής ένεσης. Περιστασιακά, παρουσιάστηκε σχηματισμός αποστήματος.

Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με από στόματος χορηγούμενη ρισπεριδόνη, η οποία μετατρέπεται εκτενώς σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και τους ανθρώπους, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο σωματικό βάρος κατά τη γέννηση και στην επιβίωση των απογόνων. Δεν

παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα ή διαμαρτίες μετά από την ενδομυϊκή χορήγηση παλμιτικής παλιπεριδόνης σε κυοφορούντες αρουραίους έως και στην υψηλότερη δόση (160 mg/kg/ημέρα), η οποία αντιστοιχεί σε 4,1 φορές το επίπεδο έκθεσης στους ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 150 mg. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων.

Η παλμιτική παλιπεριδόνη και η παλιπεριδόνη δεν ήταν γονιδοτοξικές. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση ρισπεριδόνης σε αρουραίους και ποντίκια, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Το καρκινογόνο δυναμικό της ενδομυϊκώς ενιόμενης παλμιτικής παλιπεριδόνης αξιολογήθηκε σε αρουραίους. Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση σε αδενοκαρκινώματα των μαζικών αδένων σε θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις 10, 30 και 60 mg/kg/μήνα. Οι αρσενικοί αρουραίοι εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση των αδενωμάτων και των καρκινωμάτων των μαζικών αδένων σε δόσεις 30 και 60 mg/kg/μήνα, οι οποίες αντιστοιχούν σε 1,2 και 2,2 φορές το επίπεδο έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 150 mg στον άνθρωπο. Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2-υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η συνάφεια των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά όσον αφορά τον κίνδυνο στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4.000
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Άνυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

75 mg

0,75 ml εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα (συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης) με πώμα εμβόλου, ανασχετικό και πώμα άκρου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) με βελόνα ασφαλείας 22G 1½ ίντσας (0,72 mm x 38,1 mm) και βελόνα ασφαλείας 23G 1 ίντσας (0,64 mm x 25,4 mm).

100 mg

1 ml εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα (συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης) με πώμα εμβόλου, ανασχετικό και πώμα άκρου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) με βελόνα ασφαλείας 22G 1½ ίντσας (0,72 mm x 38,1 mm) και βελόνα ασφαλείας 23G 1 ίντσας (0,64 mm x 25,4 mm).

150 mg

1,5 ml εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα (συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης) με πόμα εμβόλου, ανασχετικό και πόμα άκρου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) με βελόνα ασφαλείας 22G 1½ ίντσας (0,72 mm x 38,1 mm) και βελόνα ασφαλείας 23G 1 ίντσας (0,64 mm x 25,4 mm).

Μεγέθη συσκευασιών:

Η συσκευασία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα και 2 βελόνες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/672/003 (75 mg)

EU/1/11/672/004 (100 mg)

EU/1/11/672/005 (150 mg)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25 Μαΐου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Λιανική Τιμή
75 MG/PF. SYR	BTx1PF.SYRx75MG+2ΒΕΛΟΝΕΣ	214,34 €
100 MG/PF. SYR	BTx1PF.SYRx100MG+2ΒΕΛΟΝΕΣ	259,59 €
150 MG/PF. SYR	BTx1PF.SYRx150MG+2ΒΕΛΟΝΕΣ	376,77 €