

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TREVICTA 263 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
TREVICTA 350 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
TREVICTA 525 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

263 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 410 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης σε 1,32 ml, που ισοδυναμεί με 263 mg παλιπεριδόνης.

350 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 546 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης σε 1,75 ml, που ισοδυναμεί με 350 mg παλιπεριδόνης.

525 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 819 mg παλμιτικής παλιπεριδόνης σε 2,63 ml, που ισοδυναμεί με 525 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 TREVICTA, μία τριμηνιαία ένεση, ενδείκνυται για τη συντηρητική θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί με μηνιαίο ενέσιμο προϊόν παλμιτικής παλιπεριδόνης (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν επαρκή θεραπεία με μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη (κατά προτίμηση για διάστημα τεσσάρων μηνών ή μεγαλύτερο) και δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης μπορούν να αλλάξουν αγωγή σε τριμηνιαία ένεση παλμιτικής παλιπεριδόνης.

Η έναρξη της θεραπείας με TREVICTA πρέπει να πραγματοποιείται στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης δόσης της μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης (\pm 7 ημέρες). Η δόση του TREVICTA θα πρέπει να βασίζεται στην προηγούμενη μηνιαία δόση ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης χρησιμοποιώντας 3,5 φορές υψηλότερη δόση, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα:

Δόσεις του TREVICTA για ασθενείς που λαμβάνουν επαρκή θεραπεία με μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη

Αν η τελευταία δόση της μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης είναι	Αρχίστε το TREVICTA στην ακόλουθη δόση
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Δεν υπάρχει ισοδύναμη δόση TREVICTA για τη δόση των 25 mg της μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης, η οποία δεν μελετήθηκε.

Μετά την αρχική δόση του TREVICTA, το TREVICTA θα πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση μία φορά κάθε 3 μήνες (\pm 2 εβδομάδες, βλέπε επίσης την παράγραφο *Παραλειφθείσα δόση*).

Εάν απαιτείται, μπορεί να πραγματοποιείται προσαρμογή της δόσης του TREVICTA κάθε 3 μήνες με σταδιακή αύξηση μέσα στο εύρος από 175 mg έως 525 mg, με βάση την ανοχή και/ή την αποτελεσματικότητα που παρατηρείται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Λόγω της φύσης της δράσης μακράς διάρκειας του TREVICTA, η ανταπόκριση του ασθενούς σε μία προσαρμογή της δόσης μπορεί να μην είναι εμφανής για αρκετούς μήνες (βλέπε παράγραφο 5.2). Αν ο ασθενής παραμείνει συμπτωματικός, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με την κλινική πρακτική.

Αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αλλάζουν θεραπεία απευθείας από άλλα αντιψυχωσικά, καθώς η ενέσιμη τριμηνιαία παλμιτική παλιπεριδόνη θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά τη σταθεροποίηση του ασθενή στη μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη.

Αλλαγή από TREVICTA σε άλλα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Εάν διακοπεί η χορήγηση του TREVICTA, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης που έχει.

Αλλαγή από TREVICTA σε μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη

Για την αλλαγή από το TREVICTA σε μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη, η μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη θα πρέπει να χορηγηθεί τη χρονική στιγμή που επρόκειτο να χορηγηθεί η επόμενη δόση του TREVICTA χρησιμοποιώντας δόση 3,5 φορές χαμηλότερη, όπως παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα. Δεν απαιτείται δοσολογικό σχήμα έναρξης όπως περιγράφεται στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη. Εν συνεχεία, η χορήγηση της μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης θα πρέπει να συνεχιστεί σε μηνιαία διαστήματα όπως περιγράφεται στις πληροφορίες συνταγογράφησης.

Δόσεις μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης για ασθενείς που αλλάζουν αγωγή από TREVICTA

Αν η τελευταία δόση του TREVICTA είναι	Ξεκινήστε τη μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη 3 μήνες αργότερα στην ακόλουθη δόση
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Αλλαγή από TREVICTA σε ημερησίως χορηγούμενα από στόματος δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης

Για την αλλαγή από TREVICTA σε δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, η ημερήσια χορήγηση των δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να ξεκινήσει 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του TREVICTA και η θεραπεία με τα δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να συνεχιστεί όπως περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα. Στον παρακάτω

πίνακα παρέχεται η συνιστώμενη μετατροπή του δοσολογικού σχήματος η οποία επιτρέπει στους ασθενείς που στο παρελθόν είχαν σταθεροποιηθεί με διαφορετικές δόσεις TREVICTA να επιτύχουν παρόμοια έκθεση στην παλιπεριδόνη με τα δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Δόσεις δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για ασθενείς που αλλάζουν από TREVICTA*

Τελευταία δόση TREVICTA (Εβδομάδα 0)	Αριθμός εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του TREVICTA		
	Εβδομάδα 12 έως και Εβδομάδα 18	Εβδομάδα 19 έως και Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 25 και μετέπειτα
	Ημερήσια δόση δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Όλες οι δόσεις των μια φορά την ημέρα χορηγούμενων, δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να εξατομικεύονται για το συγκεκριμένο ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη μεταβλητές, όπως τα αίτια για την αλλαγή της αγωγής, η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με παλιπεριδόνη, η βαρύτητα των ψυχωσικών συμπτωμάτων και/ή η τάση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παραλειφθείσα δόση

Περιθώριο χορήγησης της δόσης

Το TREVICTA θα πρέπει να ενίεται μία φορά κάθε 3 μήνες. Για να μην παραλειφθεί μία δόση του TREVICTA, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν την ένεση έως και 2 εβδομάδες πριν ή μετά από το χρονικό σημείο των 3 μηνών.

Παραλειφθείσες δόσεις

Αν παραληφθεί η προγραμματισμένη δόση και το χρονικό διάστημα από την τελευταία ένεση είναι	Ενέργεια
> 3½ μήνες έως 4 μήνες	Η ένεση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και μετά ξαναρχίστε το τριμηνιαίο σχήμα χορήγησης των ενέσεων.
4 μήνες έως 9 μήνες	Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το συνιστώμενο σχήμα επανέναρξης που παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.
> 9 μήνες	Θα πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης αυτού του προϊόντος. Εν συνεχεία, η χορήγηση του TREVICTA μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου αφότου ο ασθενής έχει λάβει επαρκή θεραπεία με μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη κατά προτίμηση για διάστημα τεσσάρων μηνών ή μεγαλύτερο.

Συνιστώμενο σχήμα επανέναρξης μετά την παράλειψη του TREVICTA για 4 μήνες έως 9 μήνες

Αν η τελευταία δόση του TREVICTA ήταν	Χορηγήστε δύο δόσεις μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης με διαφορά μίας εβδομάδας (στο δελτοειδή μν)		Εν συνεχεία χορηγήστε το TREVICTA (στο δελτοειδή ^a ή στο γλουτιαίο μν)
	Ημέρα 1	Ημέρα 8	
			1 μήνα μετά την ημέρα 8

175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

^a Βλέπε επίσης *Πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας* σχετικά με την επιλογή βελόνας για τη χορήγηση της ένεσης στο δελτοειδή μυ βάσει του σωματικού βάρους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Γενικά, η συνιστώμενη δοσολογία του TREVICTA για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι η ίδια όπως και για τους νεότερους ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, βλέπε *Νεφρική δυσλειτουργία* παρακάτω για τη συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το TREVICTA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 έως < 80 ml/min), θα πρέπει πρώτα να προσαρμόζεται η δόση και να σταθεροποιείται ο ασθενής χρησιμοποιώντας μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη και εν συνεχεία να πραγματοποιείται μετάβαση σε TREVICTA.

Το TREVICTA δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το TREVICTA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση την εμπειρία με χορηγούμενη από στόματος παλιπεριδόνη, δεν απαιτείται προσαρμογή της 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 TREVICTA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το TREVICTA προορίζεται για ενδομυϊκή χρήση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω οποιασδήποτε άλλης οδού. Κάθε ένεση θα πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματία υγείας, ο οποίος θα χορηγεί την πλήρη δόση σε μία μόνο ένεση. Πρέπει να ενίεται αργά, βαθιά μέσα στο δελτοειδή ή το γλουτιαίο μυ. Σε περίπτωση εμφάνισης δυσφορίας της θέσης ένεσης θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής της θέσης χορήγησης της μελλοντικής ένεσης από το γλουτιαίο στο δελτοειδή μυ (και αντιστρόφως) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το TREVICTA πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας μόνο τις βελόνες με λεπτό τοίχωμα οι οποίες παρέχονται στη συσκευασία του TREVICTA. Κατά τη χορήγηση του TREVICTA δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται οι βελόνες που παρέχονται στη συσκευασία της μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης ή άλλες εμπορικά διαθέσιμες βελόνες (βλέπε *Πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας*).

Το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση για την παρουσία ξένων σωματιδίων και αποχρωματισμού. **Είναι σημαντικό η σύριγγα να ανακινείται έντονα με το ρύγχος στραμμένο προς τα πάνω έχοντας χαλαρό τον καρπό για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα για τη διασφάλιση ομοιογενούς εναιωρήματος. Το TREVICTA θα πρέπει να χορηγείται εντός 5 λεπτών μετά την ανακίνηση.** Εάν παρέλθουν περισσότερα από 5 λεπτά μέχρι την

ένεση, ανακινήστε ξανά έντονα τη σύριγγα για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα για την επαναιώρηση του φαρμακευτικού προϊόντος. (Βλέπε *Πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς και επαγγελματίες υγείας*).

Χορήγηση στο δελτοειδή μυ

Το συνιστώμενο μέγεθος της βελόνας για τη χορήγηση του TREVICTA στο δελτοειδή μυ καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς.

- Για τους ασθενείς ≥ 90 kg, θα πρέπει να χρησιμοποιείται βελόνα λεπτού τοιχώματος, 1½ ίντσας, 22 gauge (0,72 mm x 38,1 mm).
- Για τους ασθενείς < 90 kg, θα πρέπει να χρησιμοποιείται βελόνα λεπτού τοιχώματος, 1 ίντσας, 22 gauge (0,72 mm x 25,4 mm).

Θα πρέπει να χορηγείται στο κέντρο του δελτοειδούς μυός. Οι ενέσεις στο δελτοειδή πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ των δύο δελτοειδών μυών.

Χορήγηση στο γλουτιαίο μυ

Η βελόνα που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του TREVICTA στο γλουτιαίο μυ είναι λεπτού τοιχώματος 1½ ίντσας, 22 gauge (0,72 mm x 38,1 mm), ανεξαρτήτως σωματικού βάρους. Θα πρέπει να χορηγείται στο άνω-έξω τεταρτημόριο του γλουτιαίου μυός. Οι ενέσεις στο γλουτό πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ των δύο γλουτιαίων μυών.

Ατελής χορήγηση

Για να αποφευχθεί η ατελής χορήγηση του TREVICTA, η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να ανακινήσει έντονα για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα εντός 5 λεπτών πριν από τη χορήγηση για τη διασφάλιση ομοιογενούς εναιωρήματος (βλέπε *Πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας*).

Ωστόσο, στην περίπτωση ατελούς χορήγησης της ενέσιμης δόσης, η εναπομείνασα δόση στη σύριγγα δεν πρέπει να επανένιεται και δεν πρέπει να χορηγείται άλλη δόση, δεδομένου ότι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί το ποσοστό της δόσης που χορηγήθηκε πραγματικά. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την κλινική εικόνα έως την επόμενη προγραμματισμένη τριμηνιαία ένεση του TREVICTA.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία 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 TREVICTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διαχείριση καταστάσεων οξείας διέγερσης ή σοβαρής ψύχωσης όπου επιβάλλεται ο άμεσος έλεγχος των συμπτωμάτων.

Διάστημα QT

Απαιτείται προσοχή όταν η παλιπεριδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος 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 δυσκαμνία, 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 (ραβδομύλυση) και οξεία

νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου, η θεραπεία με παλιπεριδόνη πρέπει να διακοπεί. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της δράσης μακράς διάρκειας του TREVICTA.

Όψιμη δισκινησία/εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνιστών των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί 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 εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης και της παλιπεριδόνης. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της δράσης μακράς διάρκειας του TREVICTA.

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 φαρμακευτικών προϊόντων. Συνιστάται σταδιακή διακοπή της θεραπείας με διεγερτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας έχουν αναφερθεί με την παλιπεριδόνη. 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 TREVICTA 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 κατάλληλη θεραπεία εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα ή σημεία. Οι ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 1 \times 10^9/l$) πρέπει να διακόπτουν το TREVICTA και να υποβάλλονται σε παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων τους μέχρι την ανάρρωση. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της δράσης μακράς διάρκειας του TREVICTA.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και σε ασθενείς που στο παρελθόν είχαν επιδείξει ανοχή στην από στόματος ρισπεριδόνη ή στην από στόματος παλιπεριδόνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης και παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη, συμπεριλαμβανομένου του διαβητικού κόματος και της κετοξέωσης, με την παλιπεριδόνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TREVICTA 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 του σωματικού βάρους με τη χρήση του TREVICTA. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση του σωματικού βάρους.

Χρήση σε ασθενείς με εξαρτώμενους από 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

συσχετισμός 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 εξαρτώμενο από προλακτίνη όγκο.

Ορθοστατική υπόταση

Η παλιπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε μερικούς ασθενείς εξαιτίας της ανασταλτικής της δράσης στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Στις κλινικές δοκιμές με TREVICTA, το 0,3% των ατόμων ανέφερε ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με ορθοστατική υπόταση. Το TREVICTA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ., καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα ή ισχαιμία του μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας), αγγειακή εγκεφαλική νόσο ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή για υπόταση (π.χ., αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Επιληπτικοί σπασμοί

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 ml/min έως < 80 ml/min), πρώτα θα πρέπει να προσαρμόζεται η δόση και να σταθεροποιείται ο ασθενής χρησιμοποιώντας μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη και εν συνεχεία να πραγματοποιείται μετάβαση σε TREVICTA. Το TREVICTA δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). (Βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2)

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα 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 TREVICTA δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Το TREVICTA δεν συνιστάται για τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με άνοια λόγω του αυξημένου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου.

Η εμπειρία από την ρισπεριδόνη που αναφέρεται στη συνέχεια θεωρείται ότι ισχύει επίσης 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

Περίπου τριπλάσιος αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές έχει παρατηρηθεί σε τυχαίοποιημένες, 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 του Parkinson και άνοια με σωμάτια Lewy

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

Πριαπισμός

Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένης της παλιπεριδόνης) με ανασταλτικές δράσεις στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν πριαπισμό. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για 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 TREVICTA 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 TREVICTA 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 TREVICTA 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 TREVICTA (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το IFIS ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο οφθαλμολογικών 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 TREVICTA μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT π.χ., τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ., κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ., αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντισταμινικά, ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ., φθοριοκινολόνες), μερικά άλλα αντιψυχωσικά και ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ., μεφλοκίνη). Η λίστα αυτή είναι ενδεικτική και όχι πλήρης.

Ενδεχόμενη επίδραση του TREVICTA σε άλλα φάρμακα

Η παλιπεριδόνη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Δεδομένων των κύριων δράσεων της παλιπεριδόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (βλέπε παράγραφο 4.8) το TREVICTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ., αγχολυτικά, τα περισσότερα αντιψυχωσικά, υπνωτικά, οπιοειδή, κλπ., 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 TREVICTA χορηγείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν αυτή την ενδεχόμενη δράση, π.χ., άλλα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά.

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

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

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

Ενδεχόμενη επίδραση άλλων φαρμάκων στο TREVICTA

In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP2D6 και το 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 μαζί 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 την ημέρα με καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα, 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 παρουσιαστούν με υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης. Κατά την έναρξη της καρβαμαζεπίνης, η δόση του TREVICTA πρέπει να επαναξιολογείται και να αυξάνεται, εάν είναι αναγκαίο. Αντίθετα, κατά τη διακοπή της καρβαμαζεπίνης, η δόση του TREVICTA πρέπει να επαναξιολογείται και να μειώνεται, εάν είναι αναγκαίο. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της δράσης μακράς διάρκειας του TREVICTA.

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης ενός δισκίου από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης 12 mg με δισκία divalproex sodium παρατεταμένης αποδέσμευσης (δύο δισκία των 500 μία φορά την ημέρα) 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 κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των δισκίων divalproex sodium παρατεταμένης αποδέσμευσης και της ενδομυϊκής ένεσης με TREVICTA. Δεν έχει μελετηθεί αυτή η αλληλεπίδραση με το TREVICTA.

Συγχορήγηση του TREVICTA με ρισπεριδόνη ή με από στόματος παλιπεριδόνη

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

Συγχορήγηση του TREVICTA 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 στερητικών συμπτωμάτων τα οποία μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογνήνητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Το TREVICTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Δεδομένου ότι η παλιπεριδόνη έχει ανιχνευτεί στο πλάσμα έως και 18 μήνες μετά από εφάπαξ δόση του TREVICTA, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της δράσης μακράς διάρκειας του TREVICTA, καθώς η έκθεση της μητέρας στο TREVICTA πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογέννητο παιδί.

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. Δεδομένου ότι η παλιπεριδόνη έχει ανιχνευτεί στο πλάσμα έως και 18 μήνες μετά από εφάπαξ χορήγηση του TREVICTA, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της δράσης μακράς διάρκειας του TREVICTA, καθώς τα βρέφη που θηλάζουν μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ακόμη και από χορήγηση του TREVICTA που έγινε πολύ πριν από το θηλασμό. Το TREVICTA 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 TREVICTA.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά και αναφέρθηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών σε δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με το TREVICTA ήταν αυξημένο σωματικό βάρος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, άγχος, κεφαλαλγία, αϋπνία και αντίδραση της θέσης ένεσης.

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 οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές ^a
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, γρίπη	πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα, κυστίτιδα, λοίμωξη του ωτός, αμυγδαλίτιδα, ονχομυκητίαση, κντταρίτιδα, υποδόριο απόστημα	λοιμώξη του οφθαλμού, ακαρεοδερματίτιδα	
Διαταραχές του 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		υπερπρολακτιναίμια ^β		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 ^δ , υπερινσουλιναιμία, αυξημένη όρεξη, ανορεξία, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος	διαβητική κετοξέωση, υπογλυκαιμία, πολυδιψία	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 πρόσληψης τροφής
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		παρκινσονισμός ^γ , ακαθυσία ^γ , καταστολή/ υπνηλία, δυστονία ^γ ζάλη, δυσκινησία ^γ τρόμος, κεφαλαλγία	Όσιμη δυσκινησία, συγκοπή, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ζάλη θέσης, διαταραχή στην προσοχή, δυσαρθρία, δυσγευσία, υπαισθησία, παραισθησία	κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, εγκεφαλική ισχαιμία, έλλειψη αντίδρασης σε ερεθίσματα, απώλεια συνείδησης, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σπασμός ^ε , διαταραχή της ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, κούνημα κεφαλής	διαβητικό κόμα
Οφθαλμικές διαταραχές			θαμπή όραση, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία	γλαύκωμα, διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού, συστροφή του οφθαλμικού βολβού, φωτοφοβία, αυξημένη δακρύρροια, υπεραϊμία 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 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 μεσοθωράκιου		βήχας, ρινική συμφόρηση	δύσπνοια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη	σύνδρομο υπικής άπνοιας, πνευμονική συμφόρηση, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, ρόγχοι, συριγμός	υπεραερισμός, πνευμονία από εισρόφιση, δυσφονία
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, χελίτιδα	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, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, πιτυρίδα	σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, αποχρωματισμός δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, αρθραλγία	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μυϊκοί σπασμοί, δυσκαμψία άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία	ραβδομύωση, διόγκωση άρθρωσης	στάση σώματος μη φυσιολογική
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			ακράτεια ούρων, πολλακιουρία, δυσουρία	κατακράτηση ούρων	
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου					σύνδρομο των νεογνών από απόσυρση φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		αμηνόρροια	στυτική δυσλειτουργία, διαταραχή εκσπερμάτισης, διαταραχή έμμηνου ρύσης ^ε , γυναικομαστία, γαλακτόρροια, σεξουαλική δυσλειτουργία, μαστοδυνία	πριαπισμός, δυσανεξία μαστού, συμφορητική διόγκωση μαστού, διόγκωση μαστού, κοιλτικό έκκριμα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		πυρεξία, εξασθένηση, 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 της θέσης 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 δοκιμές με παλμιτική παλιπεριδόνη. Προήλθαν είτε από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί, είτε από δεδομένα κλινικών δοκιμών 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 «Εξωπυραμιδικά συμπτώματα» παρακάτω.
- ^δ Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης σε ποσοστό 0,32% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη 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 μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη
- ^ε **Η απύπνια περιλαμβάνει:** αρχική απύπνια, απύπνια κατά τη μέση του ύπνου. **Ο σπασμός περιλαμβάνει:** σπασμό γενικευμένης επιληψίας. **Το οίδημα περιλαμβάνει:** γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντύπωμα. **Η διαταραχή έμμηνου ρύσης περιλαμβάνει:** καθυστερημένη έμμηνου ρύση, ακανόνιστη έμμηνου 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 μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που στο παρελθόν είχαν επιδείξει ανοχή στην από στόματος ρισπεριδόνη ή στην από στόματος παλιπεριδόνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Σε κλινικές δοκιμές του TREVICTA, το 5,3% των ατόμων ανέφερε ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με τη θέση ένεσης. Κανένα από τα περιστατικά αυτά δεν ήταν σοβαρό ή δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Σύμφωνα με την αξιολόγηση των ερευνητών, ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σκλήρυνση, ερυθρότητα και οίδημα είτε απουσίαζαν, ή ήταν ήπιας βαρύτητας σε $\geq 95\%$ των αξιολογήσεων. Η αξιολόγηση του άλγους της θέσης ένεσης από τα άτομα βάσει οπτικής αναλογικής κλίμακας ήταν χαμηλή και με μειούμενη ένταση με την πάροδο του χρόνου.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Στις κλινικές δοκιμές με TREVICTA, ακαθησία, δυσκινησία, δυστονία, παρκινσονισμός και τρόμος αναφέρθηκαν στο 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% και 1,4% των ατόμων, αντίστοιχα.

Τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ) περιλάμβαναν συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων όρων: του παρκινσονισμού (περιλαμβάνει εξωπυραμιδική διαταραχή, εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ταχεία διακύμανση ακινητικών και χορειοαθετωσικών κινήσεων κατά τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, νόσος του Parkinson, παρκινσονική κρίση, υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελετική δυσκαμψία, παρκινσονισμό, ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, σημείο οδοντωτού τροχού, όψιμη δυσκινησία, υποκινησία, καθηλωμένο προσωπείο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα, μη φυσιολογικό μεσόφρυο αντανάκλαστικό και παρκινσονικό τρόμο ηρεμίας), της ακαθησίας (περιλαμβάνει ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών), της δυσκινησίας (δυσκινησία, χορεία, διαταραχή κίνησης, μυϊκές δεσμιδώσεις, χορειοαθέτωση, αθέτωση και μυόκλωνο), της δυστονίας (περιλαμβάνει δυστονία, αυχενικό σπασμό, εμπροσθότονο, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, στοματογοναθική δυστονία, σαρδόνιο γέλωτα, τετανία, 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.

Αύξηση σωματικού βάρους

Στη μακροχρόνια τυχαίοποιημένη μελέτη απόσυρσης αναφέρθηκαν μη φυσιολογικές αυξήσεις του σωματικού βάρους $\geq 7\%$ από τη διπλά τυφλή έναρξη της μελέτης έως το διπλά τυφλό καταληκτικό σημείο στο 10% των ατόμων στην ομάδα του TREVICTA και στο 1% των ατόμων στην ομάδα του

εικονικού φαρμάκου. Αντίστροφα, αναφέρθηκαν μη φυσιολογικές μειώσεις του σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) από τη διπλά τυφλή έναρξη της μελέτης έως το διπλά τυφλό καταληκτικό σημείο στο 1% των ατόμων στην ομάδα του TREVICTA και στο 8% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μεταβολή του σωματικού βάρους από τη διπλά τυφλή έναρξη της μελέτης έως το διπλά τυφλό καταληκτικό σημείο ήταν +0,94 kg και -1,28 kg για τις ομάδες του TREVICTA και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Υπερπρολακτιναιμία

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης της μακροχρόνιας, τυχαιοποιημένης μελέτης απόσυρσης, σημειώθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της προλακτίνης άνω του εύρους αναφοράς ($> 13,13$ ng/ml στους άνδρες και $> 26,72$ ng/ml στις γυναίκες) σε μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών και γυναικών στην ομάδα του TREVICTA σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9% έναντι 3% και 5% έναντι 1%, αντίστοιχα). Στην ομάδα του TREVICTA, η μέση μεταβολή από τη διπλά τυφλή έναρξη της μελέτης έως το διπλά τυφλό καταληκτικό σημείο ήταν +2,90 ng/ml για τους άνδρες (έναντι -10,26 ng/ml στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) και +7,48 ng/ml για τις γυναίκες (έναντι -32,93 ng/ml στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Μία γυναίκα (2,4%) στην ομάδα του TREVICTA εμφάνισε ανεπιθύμητη ενέργεια αμηνόρροιας, ενώ δεν σημειώθηκαν δυνητικά σχετιζόμενες με την προλακτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των γυναικών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν σημειώθηκαν δυνητικά σχετιζόμενες με την προλακτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ανδρών σε καμία από τις ομάδες.

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 των περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και των 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. Επιτρέπεται η 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 εξωπυραμидικά συμπτώματα. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) και κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν αναφερθεί σε ασθενή σε συσχετισμό με υπερδοσολογία από στόματος χορηγούμενης παλιπεριδόνης. Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα συμμετοχής περισσότερων του ενός φαρμάκων.

Διαχείριση

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της δράσης μακράς διάρκειας 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 συμπαθομιμητικών 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 TREVICTA περιέχει 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 υποδοχείς και τους ντοπαμινεργικούς D₂-υποδοχείς. Η παλιπεριδόνη επίσης αποκλείει τους α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς και αποκλείει, σε μικρότερο βαθμό, τους H₁-ισταμινεργικούς και τους α₂-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 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.

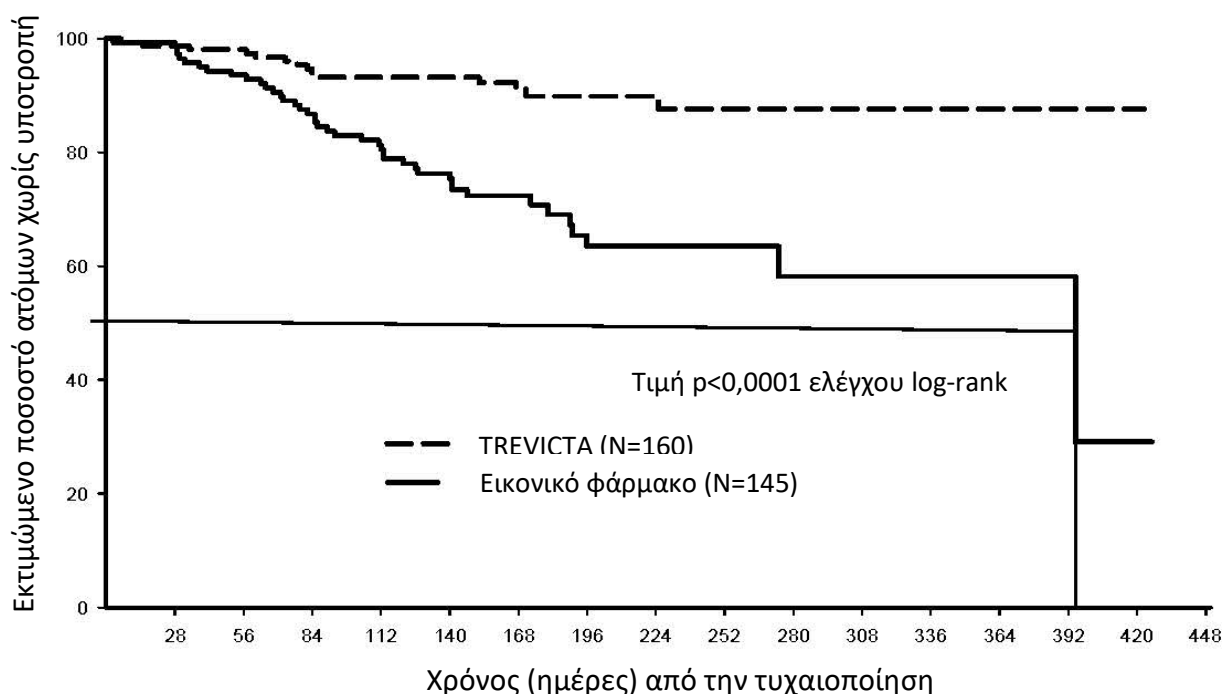
Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του TREVICTA στη συντηρητική θεραπεία της σχιζοφρένειας σε άτομα που έχουν λάβει επαρκή θεραπεία για τουλάχιστον τέσσερις μήνες με μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη της οποίας οι δύο τελευταίες δόσεις είχαν την ίδια περιεκτικότητα, αξιολογήθηκε σε μία μακροχρόνια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη απόσυρσης και σε μία μακροχρόνια, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη μη κατωτερότητας. Σε αμφότερες τις μελέτες, η κύρια έκβαση βασίστηκε στην υποτροπή.

Στη μακροχρόνια, τυχαιοποιημένη μελέτη απόσυρσης, 506 ενήλικα άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια εντάχθηκαν στην ανοιχτού σχεδιασμού φάση μετάβασης και αντιμετωπίστηκαν με ευέλικτες δόσεις μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης χορηγούμενες στο δελτοειδή ή το γλουτιαίο μυ (50-150 mg) για 17 εβδομάδες (προσαρμογές της δόσης πραγματοποιήθηκαν τις εβδομάδες 5 και 9). Συνολικά 379 άτομα έλαβαν στη συνέχεια εφάπαξ δόση TREVICTA χορηγούμενη στο δελτοειδή ή στο γλουτιαίο μυ στην ανοιχτού σχεδιασμού φάση σταθεροποίησης (η δόση ήταν κατά 3,5 φορές μεγαλύτερη της τελευταίας δόσης της μηνιαίας παλμιτικής παλιπεριδόνης). Εν συνεχεία, τα άτομα που θεωρήθηκαν κλινικά σταθερά στο τέλος της φάσης σταθεροποίησης διάρκειας 12 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε λήψη TREVICTA ή εικονικού φαρμάκου σε μία διπλά τυφλή φάση κυμαινόμενης διάρκειας (η δόση του TREVICTA ήταν η ίδια με την τελευταία δόση που έλαβαν κατά τη διάρκεια της φάσης σταθεροποίησης. Η δόση αυτή παρέμεινε σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης). Σε

αυτή την περίοδο, 305 συμπτωματικά σταθερά άτομα τυχαιοποιήθηκαν για συνέχιση της θεραπείας με TREVICTA (n = 160) ή εικονικό φάρμακο (n = 145) έως την εμφάνιση υποτροπής, την πρόιμη απόσυρση ή την ολοκλήρωση της μελέτης. Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση της πρώτης υποτροπής. Η μελέτη διεκόπη βάσει μιας προκαθορισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε όταν τυχαιοποιήθηκαν 283 άτομα και παρατηρήθηκαν 42 περιστατικά υποτροπής.

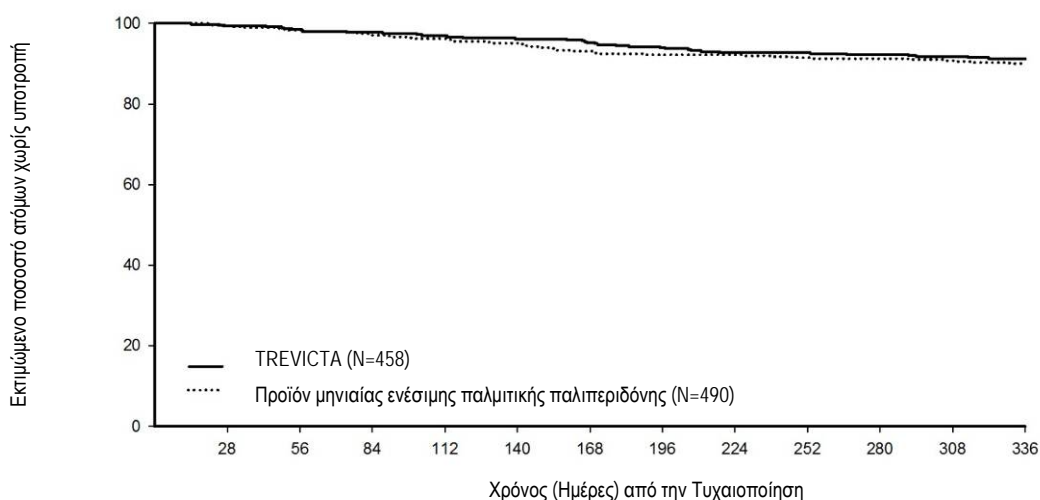
Με βάση την τελική ανάλυση (n = 305), 42 άτομα (29,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 14 άτομα (8,8%) στην ομάδα του TREVICTA παρουσίασαν υποτροπή κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης. Η αναλογία κινδύνου ήταν 3,81 (95% CI: 2,08, 6,99) υποδεικνύοντας μείωση κατά 74% του κινδύνου υποτροπής με το TREVICTA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται διάγραμμα Kaplan Meier του χρόνου ως προς την υποτροπή ανά ομάδα θεραπείας. Παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά (p < 0,0001) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας στο χρόνο έως την υποτροπή, υπέρ του TREVICTA. Ο χρόνος έως την υποτροπή της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (μέσο διάστημα 395 ημέρες) ήταν σημαντικά βραχύτερος από εκείνον της ομάδας του TREVICTA (η διάμεση τιμή δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί λόγω του χαμηλού ποσοστού ατόμων με υποτροπή [8,8%]).



Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier του χρόνου έως την υποτροπή – Τελική ανάλυση

Στη μελέτη μη κατωτερότητας, 1.429 άτομα με οξεία νόσο (μέση συνολική αρχική βαθμολογία PANSS: 85,7) που πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια εντάχθηκαν στην ανοιχτού σχεδιασμού φάση και έλαβαν αγωγή μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης για 17 εβδομάδες. Προσαρμογή της δόσης (δηλ., 50 mg, 75 mg, 100 mg ή 150 mg) μπορούσε να πραγματοποιηθεί για τις ενέσεις της εβδομάδας 5 και 9 και η θέση χορήγησης της ένεσης ήταν στο δελτοειδή ή στο γλουτιαίο μυ. Από τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια τυχαιοποίησης τις εβδομάδες 14 και 17, 1.016 τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να συνεχίσουν τη λήψη των μηνιαίων ενέσεων μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης ή να αλλάξουν αγωγή σε TREVICTA με κατά 3,5 φορές μεγαλύτερη δόση από αυτήν της μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης των εβδομάδων 9 και 13 για διάστημα 48 εβδομάδων. Τα άτομα λάμβαναν το TREVICTA μία φορά κάθε 3 μήνες ενώ για τους υπόλοιπους μήνες έλαβαν ενέσιμη φαρμακευτική αγωγή με εικονικό φάρμακο για τη διατήρηση της τυφλότητας. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό των ατόμων που δεν εμφάνισαν υποτροπή στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης διάρκειας 48 εβδομάδων με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier για το διάστημα των 48 εβδομάδων (TREVICTA: 91,2%, μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη: 90,0%). Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή και στις δύο

ομάδες δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί λόγω του χαμηλού ποσοστού ατόμων με υποτροπή. Η διαφορά (95% CI) μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,2% (-2,7%, 5,1%), με επίτευξη του κριτηρίου μη κατωτερότητας βάσει περιθωρίου -10%. Ως εκ τούτου, η ομάδα θεραπείας με TREVICTA ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με τη μηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη. Οι βελτιώσεις της λειτουργικότητας, όπως μετρώνται από την Κλίμακα Προσωπικής και Κοινωνικής Επίδοσης (PSP), που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ανοιχτού σχεδιασμού φάσης σταθεροποίησης διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης και για τις δύο ομάδες θεραπείας.



Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier του χρόνου έως την υποτροπή στο οποίο παρουσιάζεται η σύγκριση του TREVICTA και της μηνιαίας ενέσιμης παλμιτικής παλιπεριδόνης

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ήταν αντίστοιχα σε όλες τις υποομάδες του πληθυσμού (φύλο, ηλικία και φυλή) και στις δύο μελέτες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TREVICTA 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

Λόγω της εξαιρετικά χαμηλής υδατοδιαλυτότητάς του, το τριμηνιαίο σκεύασμα της παλμιτικής παλιπεριδόνης διαλύεται μετά από ενδομυϊκή ένεση πριν υδρολυθεί σε παλιπεριδόνη και απορροφηθεί στη συστηματική κυκλοφορία. Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας αρχίζει ήδη από την 1^η ημέρα και διαρκεί έως και 18 μήνες.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται σε αυτή την παράγραφο βασίζονται σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή δόση TREVICTA, οι συγκεντρώσεις της παλιπεριδόνης στο πλάσμα αυξάνονται σταδιακά ώστε να φτάσουν σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε διάμεση T_{max} 30-33 ημερών. Μετά από ενδομυϊκή ένεση TREVICTA σε δόσεις 175-525 mg στο δελτοειδή μυ, παρατηρήθηκε, κατά μέσο όρο, 11-12% υψηλότερη C_{max} σε σύγκριση με την ένεση στο γλουτιαίο μυ. Το προφίλ αποδέσμευσης και το δοσολογικό σχήμα του TREVICTA οδηγούν σε σταθερές θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η συνολική έκθεση στην παλιπεριδόνη μετά από τη χορήγηση του TREVICTA ήταν ανάλογη της δόσης σε εύρος δόσεων 175-525 mg και περίπου ανάλογη της δόσης για τη C_{max} . Η μέση αναλογία ανώτατης προς κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση για τη δόση του TREVICTA ήταν 1,6 μετά από χορήγηση στο γλουτιαίο μυ και 1,7 μετά από χορήγηση στο δελτοειδή μυ.

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

Μετά τη χορήγηση του TREVICTA, τα εναντιομερή παλιπεριδόνης (+) και (-) αλληλομετατρέπονται, επιτυγχάνοντας αναλογία AUC (+) προς (-) περίπου 1,7-1,8.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Σε μία μελέτη με από στόματος χορηγούμενη ¹⁴C-παλιπεριδόνη άμεσης αποδέσμευσης, μία εβδομάδα μετά από τη χορήγηση μιας εφάπαξ από στόματος χορηγούμενης δόσης άμεσης αποδέσμευσης 1 mg ¹⁴C-παλιπεριδόνης, το 59% της δόσης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα, υποδηλώνοντας ότι η παλιπεριδόνη δεν μεταβολίζεται εκτενώς από το 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 10% της δόσης: απαλκυλίωση, 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 στον πληθυσμό δεν έδειξαν κάποια ορατή διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση της παλιπεριδόνης μετά τη 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 φαρμάκων 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 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.

Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η διάμεση φαινόμενη ημίσεια ζωή της παλιπεριδόνης μετά από χορήγηση TREVICTA στο δοσολογικό εύρος 175-525 mg κυμάνθηκε από 84 έως 95 ημέρες μετά τις ενέσεις που χορηγήθηκαν στο δελτοειδή μυ και από 118 έως 139 ημέρες μετά τις ενέσεις που χορηγήθηκαν στο γλουτιαίο μυ.

Τριμηνιαία ενέσιμη παλμιτική παλιπεριδόνη με δράση μακράς διάρκειας έναντι άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών παλιπεριδόνης

Το TREVICTA έχει σχεδιαστεί να απελευθερώνει παλιπεριδόνη μέσα σε ένα διάστημα διάρκειας 3 μηνών, ενώ η μηνιαία ένεση παλμιτικής παλιπεριδόνης χορηγείται σε μηνιαία βάση. Το TREVICTA, όταν χορηγείται σε δόσεις που είναι 3,5 φορές υψηλότερες από την αντίστοιχη δόση της μηνιαίας ένεσης παλμιτικής παλιπεριδόνης (βλέπε παράγραφο 4.2), οδηγεί σε εκθέσεις στην παλιπεριδόνη οι οποίες είναι παρόμοιες με εκείνες που επιτυγχάνονται με τις αντίστοιχες μηνιαίες δόσεις της μηνιαίας ένεσης παλμιτικής παλιπεριδόνης και τις αντίστοιχες δόσεις των δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, μια φορά την ημέρα. Το εύρος έκθεσης για το TREVICTA περιλαμβάνεται εντός του εύρους έκθεσης για τις εγκεκριμένες περιεκτικότητες των δισκίων παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η παλιπεριδόνη δεν μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Παρόλο που το TREVICTA 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 βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το TREVICTA δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε ασθενείς με 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}) πολλαπλάσια κατά 1,5, 2,6 και 4,8 φορές αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιή άτομα.

Ηλικιωμένοι

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν ανέδειξε σχετικές με την ηλικία διαφορές στη φαρμακοκινητική.

Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)/σωματικό βάρος

Χαμηλότερη C_{max} παρατηρήθηκε σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Σε φαινόμενη σταθερή κατάσταση με TREVICTA, οι κατώτατες συγκεντρώσεις ήταν παρόμοιες μεταξύ ατόμων με φυσιολογικό σωματικό βάρος, υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων.

Φυλή

Η ανάλυση των δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν ανέδειξε σχετικές με τη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική.

Φύλο

Η ανάλυση των δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν ανέδειξε σχετικές με το φύλο διαφορές στη φαρμακοκινητική.

Κάπνισμα

Με βάση *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα, η παλιπεριδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα του CYP1A2. Επομένως, το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Με το TREVICTA δεν μελετήθηκε η επίδραση του καπνίσματος στη φαρμακοκινητική της παλιπεριδόνης. Μία ανάλυση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό με βάση δεδομένα με από στόματος χορηγούμενα δισκία παλιπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, έδειξε μία ελαφρά μειωμένη έκθεση στην παλιπεριδόνη σε καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η διαφορά 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 έδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις, όπως καταστολή και επαγόμενες από την προλακτίνη επιδράσεις στους μαζικούς αδένες και στα γεννητικά όργανα. Στα ζώα που έλαβαν παλμιτική παλιπεριδόνη παρατηρήθηκε φλεγμονώδης αντίδραση στη θέση της ενδομυϊκής ένεσης. Περιστασιακά παρουσιάστηκε σχηματισμός αποστήματος.

Σε μελέτες αναπαραγωγής αρουραίων με από στόματος χορηγούμενη ρισπεριδόνη, η οποία μετατρέπεται εκτεταμένα σε παλιπεριδόνη στους αρουραίους και στους ανθρώπους, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο σωματικό βάρος κατά τη γέννηση και στην επιβίωση των απογόνων. Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα ή διαμαρτίες μετά από ενδομυϊκή χορήγηση παλμιτικής παλιπεριδόνης σε κυοφορούντες αρουραίους έως και στην υψηλότερη δόση (160 mg/kg/ημέρα) η

οποία αντιστοιχεί σε 2,2 φορές το επίπεδο έκθεσης στους ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 525 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 γονοτοξικές. 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). Στους αρουραίους αξιολογήθηκε το ενδεχόμενο καρκινογένεσης από την ενδομυϊκώς ενιόμενη παλμιτική παλιπεριδόνη. Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση σε αδενοκαρκινώματα των μαζικών αδένων σε θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις των 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 0,6 και 1,2 φορές το επίπεδο έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 525 mg στον άνθρωπο. Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D2- υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η συνάφεια αυτών 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
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

236 mg

1,32 ml εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα (συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης) με πώμα εμβόλου, ανασχετικό και πώμα άκρου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) με βελόνα ασφαλείας λεπτού τοιχώματος 22G 1½ ίντσας (0,72 mm x 38,1 mm) και βελόνα ασφαλείας λεπτού τοιχώματος 22G 1 ίντσας (0,72 mm x 25,4 mm).

350 mg

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

525 mg

2,63 ml εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα (συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης) με πόμα εμβόλου, ανασχετικό και πόμα άκρου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) με βελόνα ασφαλείας λεπτού τοιχώματος 22G 1½ ίντσας (0,72 mm x 38,1 mm) και βελόνα ασφαλείας λεπτού τοιχώματος 22G 1 ίντσας (0,72 mm x 25,4 mm).

Μεγέθη συσκευασίας:

Η συσκευασία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα και 2 βελόνες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Πλήρεις οδηγίες σχετικά με τη χρήση και το χειρισμό του TREVICTA παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (Βλέπε *Πληροφορίες που απευθύνονται σε ιατρούς και επαγγελματίες υγείας*).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/971/008

EU/1/14/971/009

EU/1/14/971/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Δεκεμβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25 Μαΐου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο 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
263 MG/PF. SYR	BTx1PF.SYRx263 MG+2ΒΕΛΟΝΕΣ	588,09 €
350 MG/PF. SYR	BTx1PF.SYRx350 MG+2ΒΕΛΟΝΕΣ	717,15 €
525 MG/PF. SYR	BTx1PF.SYRx525 MG+2ΒΕΛΟΝΕΣ	1.060,63 €