

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Risperidonă Grindeks 0,5 mg comprimate filmate
Risperidonă Grindeks 1 mg comprimate filmate
Risperidonă Grindeks 2 mg comprimate filmate
Risperidonă Grindeks 3 mg comprimate filmate
Risperidonă Grindeks 4 mg comprimate filmate
Risperidonă Grindeks 6 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 0,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 1 mg.
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 2 mg.
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 3 mg.
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 4 mg.
Fiecare comprimat filmat conține risperidonă 6 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 0,5 mg conține lactoză 73,5 mg.
Fiecare comprimat filmat de 1 mg conține lactoză 73 mg.
Fiecare comprimat filmat de 2 mg conține lactoză 146 mg și lac de aluminiu FCF galben apus (E110).
Fiecare comprimat filmat de 3 mg conține lactoză 219 mg.
Fiecare comprimat filmat de 4 mg conține lactoză 292 mg și tartrazină (E102).
Fiecare comprimat filmat de 6 mg conține lactoză 438 mg.

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Risperidonă Grindeks 0,5 mg este un comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare roz. Dimensiunea tabletei: aproximativ 6 mm x 3 mm.

Risperidonă Grindeks 1 mg este un comprimat filmat alb, rotund, biconvex. Dimensiunea tabletei: aproximativ 7 mm x 3 mm.

Risperidonă Grindeks 2 mg este un comprimat filmat rotund, biconvex, portocaliu, cu o linie pe o parte. Dimensiunea tabletei: aproximativ 8 mm x 4 mm. Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

Risperidonă Grindeks 3 mg este un comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare bej. Dimensiunea tabletei: aproximativ 9 mm x 5 mm.

Risperidonă Grindeks 4 mg este un comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare verde-gălbui, cu o linie dublă pe o parte. Dimensiunea tabletei: aproximativ 11 mm x 4 mm. Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

Risperidonă Grindeks 6 mg este un comprimat filmat rotund, biconvex, maroniu, cu o linie pe o parte. Dimensiunea tabletei: aproximativ 12 mm x 5 mm. Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Risperidonă Grindeks este indicat pentru tratamentul schizofreniei.

Risperidonă Grindeks este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe asociate cu tulburarea bipolară.

Risperidonă Grindeks este indicat pentru tratamentul pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresivității persistente la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă, care nu răspund la abordările non-farmacologice și când există un risc de autovătămare sau vătămare a celorlalți.

Risperidonă Grindeks este indicat pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată (până la 6 săptămâni) al agresivității persistente în tulburarea de comportament la copii începând cu vârsta de 5 ani și adolescenții cu deficit al funcțiilor intelectuale sub medie sau retard mental, diagnosticați conform criteriilor DSM-IV, pentru a căror severitate a comportamentelor agresive sau a altor comportamente distructive este necesar tratamentul farmacologic. Tratamentul farmacologic ar trebui să fie parte integrantă a unui program de tratament mai cuprinzător, care include intervenția psihosocială și educațională. Se recomandă ca risperidona să fie prescrisă medicul specializat în neurologia infantilă și psihiatria copilului și a adolescentului sau de către medici care cunosc bine tratamentul tulburărilor de comportament al copiilor și adolescenților.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schizofrenie

Adulți

Risperidonă Grindeks poate fi administrat o dată sau de două ori pe zi.

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu 2 mg/zi de risperidonă. Doza poate fi crescută a doua zi la 4 mg. Ulterior, doza poate fi menținută nemodificată sau individualizată în continuare, dacă este necesar. Majoritatea pacienților vor beneficia de doze zilnice cuprinse între 4 și 6 mg. Pentru unii pacienți pot fi adecvate o doză inițială, o fază de titrare mai lentă și o doză de întreținere mai mică.

Dozele peste 10 mg/zi nu au demonstrat o eficacitate superioară față de dozele mai mici și pot determina o incidență crescută a simptomelor extrapiramidale. Siguranța dozelor mai mari de 16 mg/zi nu a fost evaluată și, prin urmare, acestea nu sunt recomandate.

Vârstnici

Se recomandă o doză inițială de 0,5 mg de două ori pe zi. Această doză poate fi ajustată individual cu 0,5 mg de două ori pe zi, ajungând treptat de la 1 până la 2 mg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Risperidona nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu schizofrenie din cauza lipsei de date privind eficacitatea.

Episoade maniacale în tulburarea bipolară

Adulți

Risperidonă Grindeks trebuie administrat o dată pe zi începând cu 2 mg risperidonă. Ajustările dozei, dacă sunt indicate, ar trebui să aibă loc la intervale de cel puțin 24 de ore și în trepte de doză de 1 mg pe zi. Risperidona poate fi administrată în doze flexibile, în intervalul de la 1mg la 6 mg pe zi, pentru a optimiza nivelul de eficacitate și tolerabilitate pentru fiecare pacient. Doze zilnice mai mari de 6 mg risperidonă nu au fost studiate la pacienții cu episoade maniacale.

La fel ca pentru toate tratamentele simptomatice utilizarea în continuare a Risperidonă Grindeks trebuie evaluată și justificată permanent.

Vârstnici

Se recomandă o doză inițială de 0,5 mg de două ori pe zi. Această doză poate fi ajustată individual cu 0,5 mg de două ori pe zi, crescând în trepte de la 1 până la 2 mg de două ori pe zi. Deoarece experiența clinică la vârstnici este limitată trebuie manifestată prudență.

Copii și adolescenți

Risperidona nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu manie bipolară din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.

Agresivitate persistentă la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă

Se recomandă o doză inițială de 0,25 mg de soluție orală de două ori pe zi. Soluția orală este forma farmaceutică recomandată pentru a administra 0,25 mg. Această doză poate fi ajustată individual cu trepte de creștere de 0,25 mg de două ori pe zi, nu mai frecvent decât o dată la două zile, dacă este necesar. Doza optimă este de 0,5 mg de două ori pe zi pentru majoritatea pacienților. Cu toate acestea unii pacienți pot beneficia de doze până la 1 mg de două ori pe zi.

Risperidonă Grindeks nu trebuie utilizat mai mult de 6 săptămâni la pacienții cu agresivitate persistentă în demența Alzheimer. În timpul tratamentului, pacienții trebuie evaluați frecvent și regulat, iar necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată.

Tulburări de comportament

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani

Pentru subiecții cu greutatea ≥ 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Această doză poate fi ajustată individual cu trepte de creștere de 0,5 mg o dată pe zi, nu mai frecvent decât o dată la două zile, dacă este necesar. Doza optimă este de 1 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Unii pacienți, totuși, pot beneficia de 0,5 mg o dată pe zi, în timp ce alții pot necesita 1,5 mg o dată pe zi. Pentru subiecții cu greutatea < 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,25 mg de soluție orală o dată pe zi. Soluția orală este forma farmaceutică recomandată pentru a administra 0,25 mg. Această doză poate fi ajustată individual cu trepte de creștere de 0,25 mg o dată pe zi, nu mai frecvent decât o dată la două zile, dacă este necesar. Doza optimă este de 0,5 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Unii pacienți, totuși, pot beneficia de 0,25 mg o dată pe zi, în timp ce alții pot necesita 0,75 mg de soluție orală o dată pe zi. Soluția orală este forma farmaceutică recomandată pentru a administra 0,75 mg.

La fel ca pentru toate tratamentele simptomatice utilizarea în continuare a Risperidonă Grindeks trebuie evaluată și justificată permanent.

Risperidonă Grindeks nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 5 ani deoarece nu există experiență la copii cu vârsta mai mică de 5 ani cu această tulburare.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate mai mică de a elimina fracția antipsihotică activă decât adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență hepatică au concentrația plasmatică a fracției libere a risperidonei crescută.

Indiferent de indicație, doza inițială și doza de continuare trebuie reduse la jumătate, iar titrarea dozei trebuie să fie mai lentă pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Risperidonă Grindeks trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți.

Mod de administrare

Risperidonă Grindeks este pentru utilizare orală. Alimentele nu influențează absorbția Risperidonă Grindeks.

La întreruperea tratamentului se recomandă reducerea treptată a dozei. Simptomele acute de sevraj, care includ greață, vărsături, transpirație și insomnie, au fost descrise foarte rar după oprirea bruscă a dozelor mari de medicamente antipsihotice (vezi pct. 4.8). De asemenea, poate avea loc recidiva simptomatologiei psihotice cu apariția tulburărilor de mișcare involuntare (precum acatizie, distonie și diskinezie).

Trecerea de la alte antipsihotice

Când este adecvat medical, se recomandă întreruperea treptată a tratamentului anterior în timp ce se inițiază terapia cu Risperidonă Grindeks. De asemenea, dacă este adecvat medical, când efectuați trecerea pacienților de pe antipsihotice de tip depot, inițiați terapia cu Risperidonă Grindeks în locul următoarei injecții programate. Necesitatea continuării tratamentului medicamentos anti-Parkinson existent trebuie reevaluată periodic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la secțiunea 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți vârstnici cu demență

Creșterea mortalității la persoanele în vârstă cu demență

Într-o meta-analiză, efectuată pe 17 studii controlate cu antipsihotice atipice care a inclus risperidonă, pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice prezintă mortalitate crescută comparativ cu placebo. În studiile controlate cu placebo efectuate cu risperidonă oral la această populație, incidența mortalității a fost de 4,0% la pacienții tratați cu risperidonă comparativ cu 3,1% la pacienții tratați cu placebo. Riscul relativ a fost 1,21 (0,7; 2,1) (ÎI 95%). Vârsta medie a pacienților decedați a fost de 86 de ani (variind între 67-100 ani). Datele provenind din două studii observaționale ample au arătat că vârstnicii cu demență în tratament cu antipsihotice convenționale prezintă, de asemenea, un risc ușor crescut de deces comparativ cu cei care nu primesc tratament. Datele sunt insuficiente pentru a estima cu precizie amploarea exactă a riscului, cauza riscului crescut nefiind cunoscută. Nu este evident în ce măsură dovezile, privind creșterea mortalității din studiile observaționale, pot fi atribuite antipsihoticelor față de unele particularități ale pacienților.

Utilizarea concomitentă a furosemidului

În studiile controlate cu placebo cu risperidonă, la pacienții vârstnici cu demență a fost observată o incidență crescută a mortalității la aceia dintre pacienți care primeau furosemid și risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 ani, variind între 75-97 ani) în comparație cu pacienții tratați numai cu risperidonă (3,1%; vârsta medie 84 ani, interval 70-96 ani) sau numai cu furosemid (4,1%; vârsta medie 80 ani, variind între 67-90 ani). Creșterea mortalității la pacienții tratați concomitent cu furosemid și risperidonă a fost observată în două din cele patru studii clinice. Utilizarea risperidonă concomitent cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice în doze mici) nu a fost asociată cu dovezi asemănătoare.

Nu a fost identificat niciun mecanism fiziopatologic care să explice această dovadă și nu a fost observat niciun model compatibil cu cauza decesului. Oricum trebuie manifestată prudență, iar riscurile și beneficiile acestei asocieri sau tratament concomitent cu alte diuretice potente trebuie evaluate înainte de a stabili utilizarea. Nu a existat o incidență crescută a mortalității în rândul pacienților care au luat alte diuretice ca tratament concomitent cu risperidonă. Indiferent de tratament, deshidratarea a reprezentat un factor de risc general pentru mortalitate și ca urmare trebuie atent evitată la pacienți vârstnici cu demență.

Reacții adverse cerebrovasculare (RACV)

În studiile clinice randomizate controlate cu placebo la populația cu demență în tratament cu unele antipsihotice atipice a fost observată creșterea, de aproximativ 3 ori, a riscului de reacții adverse cerebrovasculare. Datele cumulate din șase studii controlate cu placebo cu risperidonă, în principal la pacienți vârstnici (>65 ani) cu demență, au arătat că RACV (grave și non-grave, combinate) au apărut la 3,3% (33/1009) din pacienții tratați cu risperidonă, și 1,2% (8/712) din pacienții tratați cu placebo. Riscul relativ (ÎI 95%) a fost 2,96 (1,34; 7,50). Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice sau alte grupe de pacienți. Risperidonă Grindeks trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Riscul apariției RACV a fost semnificativ mai mare la pacienții cu demență mixtă sau vasculară în comparație cu demența Alzheimer. Prin urmare, pacienții cu alte tipuri de demență decât boala Alzheimer nu trebuie tratați cu risperidonă.

Medicii sunt sfătuiți să evalueze riscurile și beneficiile utilizării Risperidonă Grindeks la pacienții vârstnici cu demență, luând în considerare predictorii ai riscului de accident vascular cerebral ai fiecărui pacient în parte. Pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizați/avertizate să anunțe imediat semnele și simptomele unei RACV posibile, precum deficitul muscular sau parestezia facială, a brațelor sau picioarelor brusc instalată, și deficitul de vorbire sau tulburările de vedere. Toate opțiunile terapeutice trebuie evaluate fără întârziere, inclusiv întreruperea administrării risperidonei.

Risperidonă Grindeks trebuie utilizat numai pe termen scurt pentru agresivitate persistentă la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă, pentru a completa abordările non-farmacologice cu eficacitate limitată sau absentă, și când există un posibil risc de autovătămare a pacientului sau vătămare a celorlalți.

Pacienții trebuie reevaluați permanent, la fel ca și nevoia continuării tratamentului.

Hipotensiune arterială ortostatică

Datorită activității alfa-blocante a risperidonei poate apărea hipotensiune arterială (ortostatică), mai ales în perioada inițială de titrare a dozei. În perioada după punerea pe piață a medicamentului a fost observată hipotensiune arterială semnificativă clinic la utilizarea concomitentă a risperidonei cu antihipertensive. Risperidonă Grindeks trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu boală cardiovasculară diagnosticată (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, tulburări de conducere, deshidratare, hipovolemie sau boală cerebrovasculară), iar doza trebuie ajustată treptat conform recomandărilor (vezi pct. 4.2). O reducere a dozei trebuie luată în considerare dacă apare hipotensiunea arterială.

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

Au fost raportate reacții adverse precum leucopenie, neutropenie și agranulocitoză la utilizarea medicamentelor antipsihotice care includ risperidonă. Agranulocitoza a fost raportată foarte rar (<1/10.000 de pacienți) în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Pacienții cu antecedente de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite (WBC) sau de leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie monitorizați în timpul primelor luni de

tratament și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Risperidonă Grindeks la primul semn de scădere semnificativă clinic a leucocitelor (WBC) în absența altor factori cauzatori.

Pacienții cu neutropenie semnificativă clinic trebuie monitorizați atent pentru febră și alte semne sau simptome de infecție, și tratați prompt când acestea apar. La pacienții cu neutropenie severă (număr absolut de neutrofile $<1 \times 10^9/l$) trebuie să fie întrerupt tratamentul cu Risperidonă Grindeks cu monitorizarea numărului leucocitelor până la recuperare.

Dischinezie tardivă/simptome extrapiramidale (TD/EPS)

Medicamentele cu efecte antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive, caracterizată prin mișcări ritmice involuntare, predominant ale limbii și/sau feței. Debutul simptomelor extrapiramidale reprezintă factor de risc pentru diskinezia tardivă. Dacă apar semne și simptome de diskinezie tardivă, trebuie oprită administrarea tuturor antipsihoticelor.

Se recomandă prudență în cazul pacienților care primesc concomitent psihostimulante (de exemplu, metilfenidat) și risperidonă întrucât simptomele extrapiramidale pot apărea la ajustarea dozelor unuia sau a ambelor medicamente. Se recomandă oprirea treptată a tratamentului cu medicamente psihostimulante (vezi secțiunea 4.5).

Sindromul neuroleptic malign (SNM)

Prezența sindromului neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, redoare musculară, instabilitate autonomă, alterarea stării de conștiință și creșterea creatinfosfokinazei serice, a fost raportată la utilizarea antipsihoticelor. Semnele suplimentare pot include mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. În acest caz, toate antipsihoticele care includ Risperidonă Grindeks trebuie oprite.

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii ar trebui să evalueze riscurile față de beneficii atunci când prescriu antipsihotice care includ Risperidonă Grindeks pacienților cu boală Parkinson sau demență cu corpi Lewy (DLB). Boala Parkinson se poate agrava cu risperidonă. Ambele grupuri pot prezenta un risc crescut de sindrom neuroleptic malign precum și o sensibilitate crescută la medicamentele antipsihotice; acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Manifestarea sensibilității crescute poate include stare de confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, în plus pe lângă simptomele extrapiramidale.

Hiperglicemie și diabet zaharat

În timpul tratamentului cu risperidonă au fost raportate hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbare a diabetului zaharat preexistent. În unele cazuri a fost raportată greutate corporală crescută anterior începerii tratamentului, care poate fi un factor predispozant. Asocierea cu cetoacidoză a fost raportată foarte rar împreună cu coma diabetică. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată respectând recomandările din ghidurile de practică la utilizarea antipsihoticelor. Pacienții tratați cu oricare antipsihotice atipice, care includ Risperidonă Grindeks, trebuie monitorizați pentru simptome de hiperglicemie (precum polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați periodic pentru deteriorarea controlului glicemic.

Creșterea în greutate

S-a raportat o creștere semnificativă în greutate în perioada de utilizare a risperidonă. Greutatea corporală trebuie monitorizată în mod regulat.

Hiperprolactinemie

Hiperprolactinemia este o reacție adversă frecventă a tratamentului cu Risperidonă Grindeks. Evaluarea nivelului plasmatic al prolactinei este recomandată la pacienții la care sunt dovedite reacții

adverse posibile legate de prolactină (de exemplu, ginecomastie, tulburări menstruale, anovulație, tulburări de fertilitate, scăderea libidoului, disfuncție erectilă și galactoree).

Studii efectuate pe culturi tisulare sugerează că în tumori mamare umane creșterea celulară poate fi stimulată de către prolactină. Deși până acum în studiile clinice și epidemiologice nu a fost demonstrată nicio asociere evidentă cu administrarea antipsihoticelor, se recomandă prudență în cazul pacienților cu antecedente medicale semnificative. Risperidonă Grindeks trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu hiperprolactinemie preexistentă și la pacienții cu tumori posibil dependente de prolactină.

Sindrom QT prelungit

Prezența sindromului QT prelungit a fost raportată foarte rar după punerea pe piață. Ca și în cazul altor antipsihotice, se recomandă prudență când pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată, antecedente de sindrom QT prelungit, bradicardie sau dezechilibre electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie) primesc risperidonă, deoarece risperidona poate să crească riscul de efecte aritmogene și să prelungească intervalul QT, în utilizare concomitentă cu medicamente cunoscute pentru acest efect.

Convulsii

Risperidonă Grindeks trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau alte afecțiuni care pot scădea pragul convulsivant.

Priapism

Priapismul poate apărea în timpul tratamentului cu risperidonă din cauza efectelor sale blocante alfa-adrenergice.

Reglarea temperaturii corporale

Perturbarea capacității organismului de a scădea temperatura internă a corpului a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă prudență la prescrierea Risperidonă Grindeks pacienților care vor trece prin stări care pot contribui la o creștere a temperaturii interne a corpului, ca de exemplu, în urma exercițiilor fizice intense, expunerea la căldură extremă, tratament concomitent cu efecte anticolinergice sau în urma deshidratării.

Efect antiemetic

Un efect antiemetic a fost observat în studiile preclinice cu risperidonă. Acest efect, dacă apare la om, poate masca semnele și simptomele supradozajului cu anumite medicamente sau pe cele ale unor afecțiuni precum obstrucția intestinală, sindrom Reye și tumoră cerebrală.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală au capacitate redusă de eliminare a fracției antipsihotice active față de adulții cu funcție renală normală.

Pacienții cu insuficiență hepatică au concentrația plasmatică a fracției libere a risperidonă crescută (vezi pct. 4.2).

Tromboembolism venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) la utilizarea medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă frecvent factori de risc dobândiți pentru TEV, toți factorii de risc posibili pentru TEV trebuie identificați înaintea și în timpul tratamentului cu Risperidonă Grindeks, și trebuie luate măsuri preventive.

Sindrom de iris flasc intraoperator (SIFI)

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul operației de cataractă la pacienții tratați cu medicamente cu efecte antagoniste alfa-1a-adrenergice, care includ Risperidonă Grindeks (vezi pct. 4.8).

SIFI poate crește riscul de complicații oculare intra- și postoperator. Utilizarea curentă sau în antecedente a medicamentelor antagoniste alfa 1a-adrenergice trebuie adusă la cunoștința chirurgului oftalmolog înaintea operației. Beneficiul potențial al opririi terapiei alfa 1 blocante înaintea operației de cataractă nu a fost stabilit și trebuie evaluat în raport cu riscul de oprire a tratamentului antipsihotic.

Copii și adolescenți

Înainte ca risperidona să fie prescrisă unui copil sau adolescent cu tulburări de comportament, aceștia trebuie complet evaluați pentru cauze fizice și sociale ale comportamentului agresiv, precum durerea sau solicitări inadecvate ale mediului social și familial.

Efectul sedativ al risperidonă trebuie monitorizat îndeaproape la această grupă de vârstă din cauza posibilelor consecințe asupra capacității de învățare. Schimbarea orei de administrare a risperidonă ar putea ameliora impactul efectului de sedare asupra capacității de atenție la copil și adolescent.

Risperidona a fost asociată cu creșteri moderate ale greutateii corporale și indicelui de masă corporală (IMC). Se recomandă măsurarea greutateii inițiale înaintea tratamentului și monitorizarea regulată a greutateii. Modificarea înălțimii așa cum apare în studiile de extensie deschise pe termen lung s-a încadrat în limitele adecvate conform vârstei. Efectul tratamentului pe termen lung cu risperidonă asupra maturizării sexuale și înălțimii nu a fost studiat în mod adecvat.

Din cauza posibilelor efecte ale hiperprolactinemiei prelungite în creșterea și maturizarea sexuală la copil și adolescent, trebuie efectuată evaluarea clinică periodică endocrinologică, cu măsurarea înălțimii, greutateii, prezența semnelor de maturizare sexuală, monitorizarea funcției menstruale și alte potențiale efecte ale prolactinei.

Rezultatele dintr-un studiu restrâns de supraveghere după punerea pe piață au arătat că subiecții cu vârste cuprinse între 8 și 16 ani expuși la risperidonă au fost în medie cu aproximativ 3,0 până la 4,8 cm mai înalți decât cei care au primit alte medicamente psihotrope atipice. Acest studiu nu a evaluat adecvat expunerea la risperidonă și impactul acesteia asupra creșterii definitive la adult sau dacă rezultatul s-a datorat unui efect direct al risperidonei asupra creșterii osoase, sau chiar efectului bolii subiacente asupra creșterii osoase, sau ca rezultat al unui control mai bun al bolii subiacente, având ca rezultat creșterea liniară în înălțime.

Pe durata tratamentului cu risperidonă trebuie efectuate consulturi periodice pentru simptome extrapiramidale și alte tulburări de mișcare.

Pentru recomandări specifice privind dozele la copil și adolescent, a se vedea secțiunea 4.2.

Excipienți

Comprimatele filmate conțin lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Comprimatele filmate de 2 mg conțin colorant lac de aluminiu FCF galben apus (E110). Poate provoca reacții alergice.

Comprimatele filmate de 4 mg conțin colorant tartrazină (E102). Poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente care determină sindrom QT prelungit

Ca și în cazul altor antipsihotice, se recomandă prudență când se prescrie risperidonă în asociere cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, precum antiaritmice (de exemplu, chinidină, disopiramidă, procainamidă, propafenonă, amiodaronă, sotalol), antidepressive triciclice (de exemplu, amitriptilină), antidepressive tetraciclice (de exemplu, maprotilină), unele antihistaminice, alte antipsihotice, unele antimalarice (de exemplu, chinină și meflochină), și cu medicamente care provoacă dezechilibre electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie), bradicardie sau inhibă metabolizarea hepatică a risperidonă. Această listă este orientativă și nu exhaustivă.

Medicamentele cu acțiune centrală și alcoolul

Risperidona trebuie utilizată cu prudență în asociere cu alte substanțe cu acțiune centrală, în mod special alcool, opiacee, antihistaminice și benzodiazepine din cauza riscului sedativ crescut.

Levodopa și agoniștii dopaminergici

Risperidonă Grindeks poate antagoniza efectul levodopa și al altor agoniști ai dopaminei. Dacă această combinație este considerată necesară, în mod special în boala Parkinson în stadiu terminal, trebuie prescrise cele mai mici doze eficiente pentru fiecare tip de tratament.

Medicamente cu efecte hipotensoare

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic a fost observată după punerea pe piață, când este utilizată risperidona concomitent cu tratamentul antihipertensiv.

Medicamente psihostimulante

Utilizarea medicamentelor psihostimulante (de exemplu, metilfenidat) concomitent cu risperidonă poate conduce la simptome extrapiramidale după modificarea unuia sau a ambelor tratamente (vezi secțiunea 4.4).

Paliperidonă

Utilizarea concomitentă de Risperidonă Grindeks formă farmaceutică pentru utilizare orală și paliperidonă nu este recomandată deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonă, iar combinația celor două poate cauza expunere aditivă la fracția antipsihotică activă.

Interacțiuni legate de farmacocinetică

Alimentele nu afectează absorbția Risperidonă Grindeks.

Risperidona este metabolizată în principal prin CYP2D6 și într-o măsură mai mică prin CYP3A4. Atât risperidona, cât și metabolitul său activ 9-hidroxi-risperidona sunt substraturi ale glicoproteinei P (gp-P). Substanțele care modifică activitatea CYP2D6 sau substanțele care inhibă sau induc puternic activitatea CYP3A4 și/sau gp-P pot influența farmacocinetica fracției antipsihotice active de risperidonă.

Inhibitorii puternici ai CYP2D6

Administrarea concomitentă de Risperidonă Grindeks cu un inhibitor puternic al CYP2D6 poate crește concentrația plasmatică a risperidonă, însă cu efect mai redus în cazul fracției antipsihotice active. Dozele crescute dintr-un inhibitor puternic al CYP2D6 pot crește concentrația fracției antipsihotice active a risperidonă (de exemplu, paroxetină, a se vedea mai jos). Este de așteptat ca alți inhibitori ai CYP2D6, precum chinidina, să modifice concentrațiile plasmatice ale risperidonei în mod asemănător. Când este inițiat sau întrerupt tratamentul concomitent cu paroxetină, chinidină sau alt inhibitor puternic al CYP2D6, mai ales în doză crescută, este necesar ca medicul să reevalueze doza de Risperidonă Grindeks.

Inhibitori ai CYP3A4 și/sau gp-P

Administrarea concomitentă de Risperidonă Grindeks cu un inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P poate crește substanțial concentrațiile plasmatice ale fracției antipsihotice active ale risperidonă. Când itraconazolul sau un alt inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P este inițiat sau întrerupt, medicul trebuie să reevalueze doza de Risperidonă Grindeks.

Inductori CYP3A4 și/sau gp-P

Administrarea concomitentă de Risperidonă Grindeks cu un inductor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P poate scădea concentrațiile plasmatice ale fracției antipsihotice active ale risperidonă. Când se inițiază sau se întrerupe administrarea concomitentă de carbamazepină sau un alt inductor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P, medicul trebuie să reevalueze doza de Risperidonă Grindeks. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-o manieră dependentă de timp și pot fi necesare cel puțin două săptămâni pentru a atinge efectul maxim după introducere. În schimb, la întreruperea tratamentului, pot fi necesare cel puțin 2 săptămâni pentru a scădea inducerea CYP3A4.

Medicamente cu legare înaltă de proteine

Când Risperidonă Grindeks este luat împreună cu medicamente cu legare intensă de proteinele plasmatice, nu există o deplasare semnificativă clinic a niciunuia dintre medicamente de pe proteinele plasmatice.

Când sunt utilizate concomitent și alte medicamente, eticheta corespunzătoare trebuie consultată pentru informații privitoare la calea de metabolizare și nevoia posibilă de ajustare a dozei.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți. Semnificația rezultatelor acestor studii la copii și adolescenți este necunoscută.

Utilizarea risperidonă în asociere cu psihostimulante (de exemplu, metilfenidat) la copii și adolescenți nu a modificat farmacocinetica și eficacitatea risperidonei.

Exemple

Exemple de medicamente care este posibil să interacționeze sau despre care s-a demonstrat că nu interacționează cu risperidonă sunt enumerate mai jos:

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii risperidonă

Antibiotice antibacteriene:

- Eritromicina, un inhibitor moderat al CYP3A4 și inhibitor gp-P, nu modifică farmacocinetica risperidonă și a fracției antipsihotice active.
- Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4 și inductor al gp-P, a scăzut concentrația plasmatică a fracției antipsihotice active.

Anticolinesterazice:

- Donepezil și galantamină, ambele fiind substraturi ale CYP2D6 și CYP3A4, nu prezintă efect clinic relevant asupra farmacocineticii risperidonă și a fracției antipsihotice active.

Antiepileptice:

- S-a demonstrat că un inductor puternic al CYP3A4 și inductor gp-P, carbamazepină, scade concentrația plasmatică a fracției antipsihotice active a risperidonei. Efecte similare pot fi observate, de exemplu, cu fenitoină și fenobarbital care induc, de asemenea, enzima hepatică CYP3A4, precum și glicoproteina P.
- Topiramatul a redus modest biodisponibilitatea risperidonei, dar nu și pe cea a fracției antipsihotice active. Prin urmare, este puțin probabil ca această interacțiune să aibă o semnificație clinică.

Antifungice:

- Itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și inhibitor al gp-P, la doza de 200 mg/zi a crescut concentrațiile plasmatice ale fracției antipsihotice active cu aproximativ 70% la doze de risperidonă de 2mg până la 8 mg/zi.
- Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și inhibitor al gp-P, la doza de 200 mg/zi a crescut concentrațiile plasmatice ale risperidonă și a scăzut concentrațiile plasmatice ale 9-hidroxi-risperidonă.

Antipsihotice:

- Fenotiazinele pot crește concentrațiile plasmatice ale risperidonă dar nu și pe cele ale fracției antipsihotice active.

Antivirale:

- Inhibitori de protează: Nu sunt disponibile date oficiale ale studiului; cu toate acestea, deoarece ritonavir este inhibitor puternic al CYP3A4 și inhibitor slab al CYP2D6, ritonavir și inhibitorii de protează potențați cu ritonavir pot crește concentrația fracției antipsihotice active a risperidonă.

Beta-blocante:

- Unele beta-blocante pot crește concentrația plasmatică a risperidonă, dar nu și pe cea a fracției antipsihotice active.

Blocante ale canalelor de calciu:

- Verapamil, inhibitor moderat al CYP3A4 și inhibitor al gp-P, crește concentrația plasmatică a risperidonă și a fracției antipsihotice active.

Medicamente gastro-intestinale:

- Antagoniști ai receptorilor H2: Cimetidină și ranitidină, ambele inhibitori slabi ai CYP2D6 și CYP3A4, au crescut biodisponibilitatea risperidonă, dar numai ușor pe cea a fracției antipsihotice active.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepresive triciclice:

- Fluoxetină, inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrația plasmatică a risperidonă, dar mai puțin a fracției antipsihotice active.
- Paroxetină, inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrația plasmatică a risperidonă, dar la doze care ajung până la 20 mg/zi, și mai puțin a fracțiunii antipsihotice active. Cu toate acestea, dozele mai mari de paroxetină pot crește concentrațiile fracției antipsihotice active a risperidonă.
- Antidepresivele triciclice pot crește concentrația plasmatică a risperidonă, dar nu și pe cea a fracției antipsihotice active. Amitriptilina nu afectează farmacocinetica risperidonă sau fracția antipsihotică activă.
- Sertralina, inhibitor slab al CYP2D6 și fluvoxamină, inhibitor slab al CYP3A4, la doze care ajung până la 100 mg/zi, nu se asociază cu modificări semnificative clinic ale concentrațiilor fracției antipsihotice active ale risperidonă. Cu toate acestea, dozele peste 100 mg/zi sertralina sau fluvoxamină pot crește concentrațiile fracției antipsihotice active a risperidonă.

Efectul risperidonă asupra farmacocineticii altor medicamente

Antiepileptice:

- Risperidonă nu prezintă efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii valproat sau topiramat.

Antipsihotice:

- Aripiprazol, un substrat CYP2D6 și CYP3A4: comprimatele sau injecția de risperidonă nu au modificat farmacocinetica sumei aripiprazol și a metabolitului său activ dehidroaripiprazol.

Glicozide digitalice:

- Risperidonă nu prezintă efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii digoxinei.

Litiu:

- Risperidonă nu prezintă efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii litiului.

Utilizarea concomitentă a risperidonă cu furosemid:

- Vezi secțiunea 4.4 privind creșterea mortalității la pacienții vârstnici cu demență care primesc concomitent furosemid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea risperidonă la femeile gravide. Risperidona nu a fost teratogenă în studiile pe animale dar au fost observate alte tipuri de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (care includ risperidonă) în al treilea trimestru de sarcină sunt la risc pentru reacții adverse, care includ simptome extrapiramidale și/sau simptome de sevraj, a căror severitate și durată poate varia după naștere. Au fost raportate simptome precum agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Risperidonă Grindeks nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă este necesară întreruperea tratamentului în timpul sarcinii, aceasta nu trebuie făcută brusc.

Alăptarea

În studiile la animale, risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă sunt excretate în lapte. S-a demonstrat că risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă sunt, de asemenea, excretate în laptele matern uman în cantități mici. Nu există date disponibile cu privire la reacțiile adverse la sugarii care sunt alăptați. Prin urmare, avantajul alăptării trebuie evaluat în raport cu posibilele riscuri la copil.

Fertilitate

Ca și în cazul altor medicamente antagoniști ai receptorilor dopaminergici D2, Risperidonă Grindeks crește nivelul de prolactină. Hiperprolactinemia poate suprima hormonul eliberator al gonadotropinelor (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) hipotalamic, ducând la scăderea secreției hipofizare de gonadotropină. Aceasta, la rândul său, poate inhiba funcția de reproducere afectând steroidogeneza la nivelul gonadelor atât la femeie cât și la bărbat.

Nu au fost observate efecte semnificative în studii non-clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Risperidonă Grindeks poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza posibilelor efecte asupra sistemului nervos și aparatului vizual (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu este cunoscută sensibilitatea lor individuală.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicamente (RAM) (incidență $\geq 10\%$) sunt: parkinsonismul, sedarea/somnolența, cefaleea și insomnia.

Reacțiile adverse care păreau a fi legate de doză au inclus parkinsonismul și acatizia.

Următoarele sunt toate reacțiile adverse raportate în studiile clinice și experiența după punerea pe piață cu risperidonă, în funcție de categoria de frecvență estimată din studiile clinice cu risperidonă. Se aplică următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de organe/sisteme	Reacții adverse la medicamente					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Pneumonie, bronșită, infecții de tract respirator superior, sinuzită, infecții de tract urinar, infecție otică, gripă	infecții ale tractului respirator, cistită, infecție oculară, amigdalită, onicomicoză, celulită infecție localizată, infecție virală acarodermatită	infecție		
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic			neutropenie, scăderea numărului de celule albe, trombocitopenie, anemie, scăderea hematocritului, creșterea numărului de eozinofile	agranulocitoză ^c		
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reacție anafilactică ^c		
Tulburări endocrine		hiperprolactinemie ^a		excreția inadecvată a hormonului antidiuretic, glucozurie		
Tulburări de metabolism și nutriție		creștere ponderală, creșterea apetitului, scăderea apetitului	diabet zaharat ^b , hiperglicemie, polidipsie, scădere ponderală, anorexie, colesterolul din sânge a crescut	intoxicație cu apă ^c , hipoglicemie, hiperinsulinemie ^c , trigliceride serice crescute	cetoacidoză diabetică	
Tulburări psihiatrice	insomnie ^d	tulburări de somn, agitație, depresie, anxietate	manie, stare de confuzie, scăderea libidoului, nervozitate, coșmaruri	catatonie, somnambulism, tulburări de alimentație legate de somn, afect redus, anorgasmie		
Tulburări ale sistemului nervos	Sedare/somnolență, parkinsonism ^d , cefalee	acatizie ^d , distonie ^d , amețeli, diskinezie ^d , tremor	diskinezie tardivă, ischemie cerebrală, insensibilitate la stimuli, pierderea cunoștinței, nivel scăzut de conștiență, convulsii ^d , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, tulburări de echilibru, coordonare anormală, amețeli posturale, tulburări de atenție, disartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, tulburare cerebrovasculară, comă diabetică, titubație a capului		

Clasa de organe/sisteme	Reacții adverse la medicamente					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare		vedere încețoșată, conjunctivită	fotofobie, ochi uscat, epiforă, hiperemie oculară	glaucom, tulburări de mișcare a ochilor, crize oculogire, cruste palpebrale, sindrom de iris flasc intraoperator		
Tulburări ale urechii și ale labirintului			vertij, tinitus, otalgie			
Tulburări cardiace		tahicardie	fibrilație atrială, bloc atrioventricular, tulburare de conducere, sindrom QT prelungit pe electrocardiogramă (ECG), bradicardie, modificări pe ECG, palpitații	aritmie sinusală		
Tulburări vasculare		hipertensiune	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, înroșire bruscă a pielii	embolie pulmonară, tromboză venoasă		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee, durere faringolaringiană, tuse, epistaxis, congestie nazală	pneumonie de aspirație, congestie pulmonară, bronșită, raluri, wheezing, disfonie, tulburări respiratorii	apnee în somn, hiperventilație		
Tulburări gastrointestinale		durere abdominală, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie, xerostomie, nevralgie dentară	incontinență fecală, fecalom, gastroenterită, disfagie, flatulență	pancreatită, obstrucție intestinală, limbă umflată, cheilită	ileus	
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat		erupție cutanată, eritem	urticarie, prurit, alopecie, hipercheratoză, eczeme, piele uscată, decolorare a pielii, acnee, dermatită seboreică, tulburări ale pielii, leziuni ale pielii	erupție cutanată după medicamente, dermatită seboreică	angioedem	sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică
Tulburări ale sistemului musculo-scheletic și ale țesutului conjunctiv		spasme musculare, dureri musculatură striată, dorsalgie, artralgie	Creatin fosfokinază serică crescută, postură anormală, redoare articulară, umflare a articulațiilor, slăbiciune musculară, cervicalgie	rabdomioliză		
Tulburări renale și urinare		incontinență urinară	polakiurie, retenție urinară, disurie			

Clasa de organe/sisteme	Reacții adverse la medicamente					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Sarcina, lăuzia și perioada perinatală				sindrom de sevraj al nou-născutului la medicamente ^c		
Tulburări ale sistemului reproducător și sânilor			disfuncție erectilă, tulburare de ejaculare, amenoree, tulburări menstruale, ginecomastie, galactoree, disfuncție sexuală, mastodinie, disconfort mamă, secreție vaginală	Priapism ^c , menstre întârziate, angorjare sâni, ginecomastie, secreție mamară		
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare		Edem ^d , pirexie, durere toracică, astenie, oboseală, durere	edem facial, frisoane, febră, tulburare la mers, sete, disconfort toracic, stare generală de rău, senzație de rău, disconfort	hipotermie, răcirea extremităților, sindrom de sevraj la medicamente, edeme indurate ^c		
Tulburări hepatobiliare			transaminaze crescute, gama-glutamyltransferază crescută, enzime hepatice crescute	icter		
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale		Sindrom de instabilitate și cădere	durere datorată procedurii			

a Hiperprolactinemia poate determina uneori ginecomastie, tulburări menstruale, amenoree, anovulație, galactoree, tulburări de fertilitate, scăderea libidoului, disfuncție erectilă.

b În studiile controlate cu placebo, diabetul zaharat a fost raportat la 0,18% la subiecții tratați cu risperidonă, comparativ cu o rată de 0,11% în grupul placebo. Incidența totală din toate studiile clinice a fost de 0,43% la toți subiecții tratați cu risperidonă.

c Nu a fost observat în studii clinice cu risperidonă, dar a fost observat la pacienți după punerea pe piață a risperidonă.

d Pot apărea tulburări extrapiramidale: **Parkinsonism** (hipersecreție salivară, rigiditate a musculaturii striate, parkinsonism, sialoree, semnul roții dințate, bradichinezie, hipochinezie, achinezie, masca facială, contractură musculară, redoare de ceafă, rigiditate musculară, tulburări de mers de tip parkinsonian și reflexul glabelei, tremor parkinsonian de repaus), **acatizie** (acatizie, anxietate, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, **dischinezie** (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonii), distonie.

Distonia include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracturi musculare, blefarospasm, crize oculogire, paralizie linguală, spasm facial, laringospasm, miotonii, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasme linguale și trismus. Trebuie remarcat faptul că sunt incluse un spectru mai larg de simptome care nu au neapărat origine extrapiramidală. **Insomnia** include insomnia de adormire, insomnia de menținere. **Convulsii** includ convulsii de tip grand mal. **Tulburările menstruale** includ menstruația neregulată, oligomenoreea. Edemul include edemul generalizat, edemul periferic, edemul cu godeuri.

Reacții adverse observate în formulările cu paliperidonă

Paliperidonă este metabolitul activ al risperidonă, prin urmare profilurile de reacții adverse ale acestor compuși (care includ atât formele farmaceutice orale cât și pe cele injectabile) sunt semnificative unul

pentru celălalt. Pe lângă reacțiile adverse de mai sus, au fost observate următoarele reacții adverse la utilizarea medicamentelor cu paliperidonă care pot fi de așteptat în cazul risperidonă.

Tulburări cardiace

Sindrom de tahicardie posturală ortostatică.

Efecte de clasă

Ca și în cazul altor antipsihotice au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom QT prelungit după punerea pe piață a risperidonă. Alte efecte cardiace de clasă raportate la utilizarea antipsihoticelor (care prelungesc intervalul QT) sunt aritmia ventriculară, fibrilația ventriculară, tahicardia ventriculară, moartea subită, stopul cardiac și *torsada vârfurilor*.

Boala tromboembolică venoasă

La utilizarea medicamentelor antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, care include cazuri de embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă (frecvență necunoscută).

Spor ponderal

Procentele de pacienți adulți tratați cu risperidonă și placebo, cu diagnostic de schizofrenie, care întrunesc criteriul de spor ponderal $\geq 7\%$ din greutatea corporală au fost comparate cu cele dintr-un grup de studii controlate cu placebo cu durată de 6 până la 8 săptămâni, prezentând incidență semnificativă statistic, respectiv mai mare pentru sporul ponderal din grupul cu risperidonă (18%) comparativ cu placebo (9%). Într-un grup de studii controlate cu placebo cu durată de 3 săptămâni la pacienții adulți cu manie acută, incidența sporului ponderal $\geq 7\%$ la momentul final a fost comparabilă în grupurile cu risperidonă (2,5%) și respectiv placebo (2,4%), fiind ușor crescută în grupul de control activ (3,5%).

Într-o populație de copii și adolescenți cu tulburări de comportament și alte tulburări de comportament distructive, în studii pe termen lung, greutatea corporală a crescut cu o medie de 7,3 kg după 12 luni de tratament. Creșterea în greutate așteptată la copiii normali cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani este de 3 până la 5 kg pe an. De la vârsta de 12-16 ani, acest spor ponderal de 3 până la 5 kg anual se menține la fete în timp ce băieții iau în greutate aproximativ 5 kg pe an.

Informații suplimentare privind populațiile cu nevoi speciale

Reacțiile adverse la medicamente raportate cu incidență mai mare la pacienții vârstnici cu demență sau copii și adolescenți comparativ cu populația adultă sunt descrise mai jos:

Pacienți vârstnici cu demență

Atacul ischemic tranzitor și accidentul vascular cerebral au fost reacții adverse raportate în studiile clinice cu o frecvență de 1,4% și, respectiv, 1,5%, la pacienții vârstnici cu demență. În plus, următoarele reacții adverse au fost raportate cu frecvență $\geq 5\%$ la pacienții vârstnici cu demență și cu cel puțin dublul frecvenței observate la alte populații adulte: infecție urinară, edem periferic, letargie și tuse.

Copii și adolescenți

În general, este de așteptat ca tipul de reacții adverse la copii să fie similar celor observate la adulți. Următoarele reacții adverse au fost raportate cu frecvență $\geq 5\%$ la copii și adolescenți (vârstă de la 5 ani până la 17 ani) și cu cel puțin dublul frecvenței observate în studii clinice la adulți: somnolență/sedare, oboseală, cefalee, creșterea apetitului, vărsături, infecții de căi respiratorii superioare, congestie nazală, durere abdominală, amețeală, tuse, febră ridicată, tremor, diaree și enurezis.

Efectul tratamentului pe termen lung cu risperidonă asupra maturizării sexuale și creșterii în înălțime nu a fost studiat în mod adecvat. (vezi pct. 4.4, subsecțiunea „Populația pediatrică”).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.

Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele rezultate ca urmare a accentuării efectelor farmacologice cunoscute ale risperidonă. Acestea includ somnolență și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială, și simptome extrapiramidale. În caz de supradozaj, au fost raportate interval QT prelungit și convulsii. Torsada vârfurilor a fost raportată în supradozajul la risperidonă în asociere cu paroxetină.

În caz de supradozaj acut trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Tratament

Eliberați și mențineți căile respiratorii curate și asigurați oxigenarea și ventilația adecvată. Administrarea de cărbune activat împreună cu un laxativ trebuie luată în considerare numai când medicamentul a fost luat cu mai puțin de o oră în urmă. Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat cu monitorizare Holter ECG pentru a detecta posibilele tulburări de ritm.

Nu există un antidot specific pentru Risperidonă Grindeks. Prin urmare, trebuie instituite măsuri suportive adecvate. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, precum administrarea de perfuzii intravenoase și/sau agenți simpatomimetici. În cazul simptomelor extrapiramidale severe trebuie administrat un medicament anticolinergic. Îngrijirea și monitorizarea medicală atentă trebuie continuate până la recuperarea pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX08

Mecanism de acțiune

Risperidona este un antagonist monoaminergic selectiv cu proprietăți unice. Are afinitate crescută pentru receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. De asemenea, Risperidona se leagă și de receptorii alfa₁-adrenergici și, cu afinitate mai mică, de receptorii H₁-histaminergici și alfa₂-adrenergici. Risperidona nu are afinitate pentru receptorii colinergici. Deși risperidona este un antagonist D₂ puternic, despre care se consideră că ameliorează simptomele pozitive ale schizofreniei, provoacă mai puțină deprimare a activității motorii și inducerea catalepsiei decât antipsihoticele clasice. Antagonismul central echilibrat al serotoninei și dopaminei poate scădea riscul de reacții adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică asupra simptomelor negative și afective ale schizofreniei.

Efecte farmacodinamice

Eficacitate clinică

Schizofrenie

Eficacitatea risperidonă în tratamentul pe termen scurt al schizofreniei a fost stabilită în patru studii, cu o durată de 4 până la 8 săptămâni, care au înrolat peste 2500 de pacienți care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Într-un studiu de 6 săptămâni, controlat cu placebo, care a implicat titrarea risperidonă în doze de până la 10 mg/zi administrate de două ori pe zi, risperidona a fost superioară placebo pe scorul total al Scalei de evaluare psihiatrică scurtă (BPRS). Într-un studiu de 8 săptămâni, controlat cu placebo, care a implicat patru doze fixe de risperidonă (2, 6, 10 și 16 mg/zi,

administrare de două ori pe zi), toate cele patru grupuri de risperidonă au fost superioare placebo pe Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS).) scorul total. Într-un studiu de comparare a dozei de 8 săptămâni care a implicat cinci doze fixe de risperidonă (1, 4, 8, 12 și 16 mg/zi, administrate de două ori pe zi), grupurile cu 4, 8 și 16 mg/zi de risperidonă au fost superioare celor 1 grupul cu doză de risperidonă mg pe scorul total PANSS. Într-un studiu de comparare a dozei de 4 săptămâni, controlat cu placebo, care a implicat două doze fixe de risperidonă (4 și 8 mg/zi, administrate o dată pe zi), ambele grupuri cu doze de risperidonă au fost superioare placebo în mai multe măsuri PANSS, inclusiv PANSS total și un răspuns măsură (> 20% reducere a scorului total PANSS). Într-un studiu pe termen mai lung, pacienții adulți care îndeplinesc în mod predominant criteriile DSM-IV pentru schizofrenie și care au fost stabili clinic timp de cel puțin 4 săptămâni pe un medicament antipsihotic au fost randomizați la risperidonă 2 până la 8 mg/zi sau la haloperidol timp de 1 până la 2 ani de observație pentru recidivă. Pacienții care au primit risperidonă au avut un timp semnificativ mai lung până la recidivă în această perioadă de timp, comparativ cu cei cărora li s-a administrat haloperidol.

Episoade maniacale în tulburarea bipolară

Eficacitatea monoterapiei cu risperidonă în tratamentul acut al episoadelor maniacale asociate cu tulburarea bipolară I a fost demonstrată în trei studii de monoterapie dublu-orb, controlate cu placebo, la aproximativ 820 de pacienți care prezentau tulburare bipolară I, pe baza criteriilor DSM-IV. În cele trei studii, risperidona 1 până la 6 mg/zi (doza inițială de 3 mg în două studii și 2 mg într-un studiu) s-a dovedit a fi semnificativ superioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul principal prestabilit, adică o modificare față de valoarea inițială în scorul total al Young Mania Rating Scale (YMRS) în săptămâna 3. Rezultatele secundare de eficacitate au fost în general în concordanță cu rezultatul primar. Procentul de pacienți cu o scădere de $\geq 50\%$ a scorului total YMRS de la momentul inițial până la obiectivul final de 3 săptămâni a fost semnificativ mai mare pentru risperidonă decât pentru placebo. Unul dintre cele trei studii a inclus un braț cu haloperidol și o fază de întreținere dublu-orb de 9 săptămâni. Eficacitatea a fost menținută pe parcursul perioadei de tratament de întreținere de 9 săptămâni. Modificarea față de valoarea inițială a YMRS total a arătat o îmbunătățire continuă și a fost comparabilă între risperidonă și haloperidol în săptămâna 12.

Eficacitatea risperidonei în plus față de stabilizatorii dispoziției în tratamentul maniei acute a fost demonstrată într-unul dintre cele două studii dublu-orb de 3 săptămâni la aproximativ 300 de pacienți care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru tulburarea bipolară I. Într-un studiu de 3 săptămâni, risperidona 1 până la 6 mg/zi începând cu 2 mg/zi în plus față de litiu sau valproat a fost superioară litiului sau valproatului în monoterapie în ceea ce privește obiectivul principal prestabilit, adică modificarea față de valoarea inițială a totalului YMRS scor la săptămâna 3. Într-un al doilea studiu de 3 săptămâni, risperidona 1 până la 6 mg/zi începând cu 2 mg/zi, combinată cu litiu, valproat sau carbamazepină nu a fost superioară litiului, valproatului sau carbamazepinei în monoterapie în ceea ce privește reducerea totală a YMRS Scor. O posibilă explicație pentru eșecul acestui studiu a fost inducerea risperidonei și clearance-ului 9-hidroxi-risperidonei de către carbamazepină, ceea ce duce la niveluri subterapeutice de risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă. Atunci când grupul cu carbamazepină a fost exclus într-o analiză post-hoc, risperidona combinată cu litiu sau valproat a fost superioară litiului sau valproatului singur în reducerea scorului total YMRS.

Agresivitate persistentă în demență

Eficacitatea risperidonei în tratamentul simptomelor comportamentale și psihologice ale demenței (BPSD), care include tulburări de comportament, cum ar fi agresivitatea, agitația, psihoza, tulburările de activitate și tulburările afective, a fost demonstrată în trei studii dublu-orb, controlate cu placebo, la 1150 de pacienți vârstnici cu demență moderată până la severă. Un studiu a inclus doze fixe de risperidonă de 0,5, 1 și 2 mg/zi. Două studii cu doze flexibile au inclus grupuri cu doze de risperidonă în intervalul de 0,5 până la 4 mg/zi și, respectiv, 0,5 până la 2 mg/zi. Risperidona a arătat o eficacitate semnificativă statistic și clinic important în tratarea agresiunii și mai puțin consecvent în tratarea agitației și psihozei la pacienții vârstnici cu demență (măsurată de Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] și Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). Efectul tratamentului cu risperidona a fost independent de scorul Mini-Mental State Examination (MMSE) (și, în consecință, de severitatea demenței); proprietățile sedative ale risperidonei; a prezenței sau absenței psihozei; și a tipului de demență, Alzheimer, vasculară sau mixtă (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Tulburări de comportament

Eficacitatea risperidonă în tratamentul pe termen scurt al comportamentelor perturbatoare a fost demonstrată în două studii dublu-orb controlate cu placebo la aproximativ 240 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani cu diagnosticul DSM-IV de tulburări de comportament perturbator (DBD) și funcția intelectuală borderline sau retard mintal/tulburare de învățare ușoară sau moderată. În cele două studii, risperidonă 0,02 mg până la 0,06 mg/kg corp/zi a fost semnificativ superioară placebo în ceea ce privește obiectivul principal prespecificat, adică modificarea față de valoarea inițială pe subscala Probleme de comportament din Formularul de evaluare a comportamentului Nisonger-Child (N-CBRF).) în săptămâna 6.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Soluția orală de risperidonă este bioechivalentă cu comprimatele filmate de risperidonă.

Risperidona este metabolizată la 9-hidroxi-risperidonă cu activitate farmacologică similară cu cea a risperidonei (vezi *Metabolizare și eliminare*).

Absorbție

Risperidona este complet absorbită după administrare orală, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 1 până la 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a risperidonă este 70% (CV=25%). Biodisponibilitatea orală relativă a risperidonă dintr-un comprimat este 94% (CV=10%) comparativ cu cea a unei soluții. Absorbția nu este influențată de alimente și în consecință risperidonă poate fi administrată în timpul sau în afara meselor. Starea de echilibru a risperidonă este atinsă în decurs de 1 zi pentru majoritatea pacienților. Starea de echilibru a 9-hidroxi-risperidonă este atinsă după 4-5 zile de administrare.

Distribuție

Risperidonă este distribuită rapid în organism. Volumul de distribuție este 1-2 l/kg corp. În plasmă, risperidona se leagă de albumină și glicoproteina acidă alfa₁. Legarea risperidonei de proteinele plasmatice se face în proporție de 90% iar cea a 9-hidroxi-risperidonă în proporție de 77%.

Metabolizare și eliminare

Risperidonă este metabolizată de CYP2D6 la 9-hidroxi-risperidonă cu activitate farmacologică similară risperidonei. Risperidona și 9-hidroxi-risperidonă din fracția activă antipsihotică CYP2D6 sunt supuse efectului polimorfismului genetic. Metabolizatorii rapizi ai CYP2D6 transformă rapid risperidonă în 9-hidroxi-risperidonă, în timp ce metabolizatorii lenți ai CYP2D6 transformă risperidonă mult mai lent. Deși metabolizatorii extensivi au concentrații mai mici de risperidonă și mai mari de 9-hidroxi-risperidonă față de metabolizatorii lenți, farmacocinetica risperidonă și a 9-hidroxi-risperidonă combinate (și anume fracția antipsihotică activă), după doze unice și multiple, este similară la metabolizatorii rapizi și la cei lenți ai CYP2D6.

Altă cale metabolică a risperidonă este N-dealchilarea. Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani au arătat că risperidonă la concentrații semnificative clinic nu inhibă considerabil metabolizarea medicamentelor pe calea izoenzimelor citocromului P450 (care includ CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5). După o săptămână de administrare 70% din doză este excretată în urină și 14% în fecale. În urină, risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă constituie 35-45% din doză. Restul sunt metabolizati inactivi. După administrare orală la pacienți psihotici risperidonă este eliminată cu un timp de înjumătățire de aproximativ 3 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare al 9-hidroxi-risperidonă și al fracției antipsihotice active este de 24 de ore.

Liniaritate/neliniaritate

Concentrațiile plasmatice ale risperidonă sunt proporționale cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Vârstnici, insuficiență hepatică și insuficiență renală

Un studiu de farmacocinetică (PC) cu doză unică de risperidonă orală a arătat, în medie, o concentrație plasmatică a fracției active antipsihotice cu 43% mai mare, un timp de înjumătățire cu 38% mai mare și un clearance redus al fracției antipsihotice active cu 30% la vârstnici.

La adulți cu boală renală moderată clearance-ul fracției active a fost aproximativ 48% din clearance-ul la adulții tineri sănătoși. La adulți cu boală renală severă clearance-ul componentei active a fost aproximativ 31% din clearance-ul la adulții tineri sănătoși. Timpul de înjumătățire al componentei active a fost 16,7 ore la adulți tineri, 24,9 ore la adulți cu boală renală moderată (sau aproximativ 1,5 x mai lung decât la adulți tineri) și 28,8 ore la cei cu boală renală severă (sau aproximativ 1,7 x mai lung decât la adulți tineri). Concentrațiile plasmatice ale risperidonă au fost în limite normale la pacienți cu insuficiență hepatică însă fracția liberă medie a risperidonă în plasmă a crescut cu 37,1%.

Clearance-ul oral și timpul de înjumătățire prin eliminare al risperidonă și al componentei active la adulți cu insuficiență hepatică moderată și severă nu au fost semnificativ diferite de aceeași parametri la adulții tineri sănătoși.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica risperidonă, 9-hidroxi-risperidonă și a fracției antipsihotice active la copii este similară cu cea de la adulți.

Sex, rasă și obiceiuri legate de fumat

O analiză farmacocinetică populațională nu a evidențiat niciun efect aparent al sexului, rasei sau obiceiurilor legate de fumat asupra farmacocineticii risperidonă sau a fracției antipsihotice active.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate (sub)cronică, în care administrarea dozei s-a făcut la șobolani și câini încă nematurizați sexual, au fost observate efecte dependente de doză la nivelul aparatului genital masculin și feminin și al glandei mamare. Aceste efecte au fost legate de creșterea nivelurilor serice de prolactină, care rezultă din activitatea de blocare a receptorului dopaminergic D₂ a risperidonă. În plus, studii pe culturi de țesuturi sugerează creșterea celulară în tumori mamare la om sub efectul stimulator al prolactină. Risperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În studiile asupra funcției de reproducere la șobolan cu risperidonă au fost observate efecte adverse asupra comportamentului de împerechere al părinților și asupra greutateii la naștere și supraviețuirii puilor. La șobolani, expunerea intrauterină la risperidonă a fost asociată cu deficite cognitive la vârstă adultă. Alți antagoniști ai dopaminei administrați la animale gestante au provocat efecte negative asupra învățării și dezvoltării motorii la descendenți. Într-un studiu de toxicitate la șobolani tineri a fost observată creșterea mortalității la pui și retardul dezvoltării fizice. Într-un studiu de 40 de săptămâni la câini tineri a fost întârziată maturizarea sexuală. Pe baza ASC creșterea oaselor lungi la câini nu a fost afectată la expunerea de 3,6 ori mai mare decât expunerea maximă la om (de 1,5 mg/zi la câini tineri); efectele asupra oaselor lungi și a maturizării sexuale au fost observate la câini tineri la doze de 15 ori mai mari decât expunerea maximă la om.

Risperidonă nu a fost genotoxică într-o serie de teste. În studii de carcinogenitate cu risperidonă orală la șobolani și șoareci au fost observate creșterea adenoamelor de glandă hipofizară (la șoarece), pancreas endocrin (la șobolan) și glandă mamară (pentru ambele specii). Aceste tumori pot fi consecința antagonismului prelungit al dopaminei D₂ și hiperprolactinемiei. Semnificația acestor dovezi privind tumorile la rozătoare pentru riscul la om nu este cunoscută. Modele experimentale realizate pe animale de laborator arată că *in vitro* și *in vivo*, la doze mari, risperidonă poate prelungi intervalul QT, cu risc teoretic crescut de apariție a torsadei vârfurilor la pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză

Celuloză microcristalină (E460)

Amidon de porumb

Stearat de magneziu (E572)

Film

Risperidonă Grindeks 0,5 mg comprimate filmate:

Copolimer grefat de poli(alcool vinilic) macrogol (E1209)

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Monocaprilocatrat de glicerol (E471)

Poli(alcool vinilic) (E1203)

Oxid de fier roșu (E172)

Oxid de fier galben (E172)

Risperidonă Grindeks 1 mg comprimate filmate:

Copolimer grefat de poli(alcool vinilic) macrogol (E1209)

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Monocaprilocatrat de glicerol (E471)

Poli(alcool vinilic) (E1203)

Risperidonă Grindeks 2 mg comprimate filmate:

Copolimer grefat de poli(alcool vinilic) macrogol (E1209)

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Monocaprilocatrat de glicerol (E471)

Poli(alcool vinilic) (E1203)

Lac de aluminiu FCF galben apus (E110)

Lac de aluminiu galben de chinolină (E104)

Risperidonă Grindeks 3 mg comprimate filmate:

Copolimer grefat de poli(alcool vinilic) macrogol (E1209)

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Monocaprilocatrat de glicerol (E471)

Poli(alcool vinilic) (E1203)

Oxid de fier galben (E172)

Oxid de fier negru (E172)

Risperidonă Grindeks 4 mg comprimate filmate:

Copolimer grefat de poli(alcool vinilic) macrogol (E1209)

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Monocaprilocatrat de glicerol (E471)

Poli(alcool vinilic) (E1203)

Lac de aluminiu tartrazin (E102)

Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Risperidonă Grindeks 6 mg comprimate filmate:

Copolimer grefat de poli(alcool vinilic) macrogol (E1209)

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Monocaprilocatrat de glicerol (E471)

Poli(alcool vinilic) (E1203)

Oxid de fier galben (E172)
Oxid de fier roșu (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVdC//cu folie de Al în cutie care conține 20, 30, 60 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu există cerințe speciale pentru eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia
Tel: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15131/2023/01-04
15132/2023/01-04
15133/2023/01-04
15134/2023/01-04
15135/2023/01-04
15136/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: septembrie 2023.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025