

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RISPEN 1 mg comprimate filmate

RISPEN 2 mg comprimate filmate

RISPEN 3 mg comprimate filmate

RISPEN 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține:

RISPEN 1 mg comprimate filmate: risperidonă 1 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 61,25 mg pentru un comprimat filmat.

RISPEN 2 mg comprimate filmate: risperidonă 2 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 122,5 mg pentru un comprimat filmat.

RISPEN 3 mg comprimate filmate: risperidonă 3 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 183,75 mg pentru un comprimat filmat.

RISPEN 4 mg comprimate filmate: risperidonă 4 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 245,00 mg pentru un comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

RISPEN 1 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

RISPEN 2 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz deschis, cu diametrul de 8 mm.

RISPEN 3 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu diametrul de 9 mm.

RISPEN 4 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare verde deschis, cu diametrul de 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Risperen este indicat în tratamentul schizofreniei.

Risperen este indicat în tratamentul episoadelor (acceselor) maniacale moderate până la severe asociate bolii bipolare.

Risperen este indicat în tratamentul de scurtă durată (până la 6 săptămâni) al agresivității persistente la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă care nu răspund la abordări nefarmacologice și unde există riscul de violență și autoagresivitate.

Risperen este indicat în tratamentul simptomatic pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresivității persistente în tulburările de comportament la copii începând de la vârsta de 5 ani și adolescenți cu funcții intelectuale sub medie sau cu retard mental diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, în care severitatea comportamentelor agresive sau disruptive necesită tratament farmacologic. Tratamentul farmacologic trebuie să fie o parte integrantă a unui program de tratament mai comprehensiv, incluzând intervenții psihosociale și educaționale. Se recomandă ca risperidona să fie prescrisă de un specialist în neurologia infantilă și în psihiatria infantilă și a adolescentului sau de medici care sunt bine familiarizați cu tratamentul tulburării de comportament la copii și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schizofrenie

Adulți

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

Pacienții trebuie să înceapă cu 2 mg risperidonă pe zi. Doza poate fi mărită în a doua zi la 4 mg.

În continuare, doza poate fi menținută neschimbată sau poate fi individualizată, dacă este necesar. La majoritatea pacienților, dozele zilnice eficiente sunt cuprinse între 4 și 6 mg. La unii pacienți, ar putea fi adecvate o fază mai lentă de creștere a dozei și o doză inițială și doze de întreținere mai mici.

Dozele mai mari de 10 mg pe zi nu au demonstrat o eficacitate superioară față de dozele mai mici și pot cauza o incidență crescută a simptomelor extrapiramidale. Nu s-a evaluat siguranța dozelor mai mari de 16 mg pe zi, de aceea 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 creșteri zilnice de la 0,5 mg de două ori pe zi la 1 până la 2 mg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

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

Episoade maniacale în boala bipolară

Adulți

Risperen trebuie administrat o dată pe zi în fiecare zi, începând cu 2 mg risperidonă. Ajustările dozei, dacă sunt indicate, trebuie să se efectueze la intervale de cel puțin 24 de ore, cu creșteri ale dozei de 1 mg pe zi. Risperidona poate fi administrată în doze flexibile într-un interval de la 1 la 6 mg pe zi pentru a optimiza nivelul de eficacitate și tolerabilitate al fiecărui pacient. Doze zilnice mai mari de 6 mg risperidonă nu au fost investigate la pacienții cu episoade maniacale.

Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării Rispen trebuie evaluată și justificată regulat

Vârstnici

Se recomandă o doză inițială de 0,5 mg, administrată de două ori pe zi. Această doză poate fi ajustată individual cu creșteri zilnice de 0,5 mg de două ori pe zi, până la o doză de 1 - 2 mg, administrată de două ori pe zi. Se recomandă precauție, deoarece experiența clinică la vârstnici este limitată.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea risperidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu manie în cadrul bolii bipolare, 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 două ori pe zi. Dacă este necesar, această doză poate fi ajustată individual cu creșteri de 0,25 mg* de două ori pe zi, dar nu la intervale mai mici de două zile. Doza optimă este de 0,5 mg de două ori pe zi la majoritatea pacienților. Totuși, la unii pacienți dozele eficiente pot fi de până la 1 mg de două ori pe zi.

Rispen nu trebuie folosit 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 administrării trebuie reevaluată.

Tulburări de comportament

Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani

Pentru subiecți cu greutatea corporală ≥ 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, această doză poate fi ajustată individual cu creșteri de 0,5 mg o dată pe zi, dar nu la intervale mai mici de două zile. Doza optimă este de 1 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Totuși, la unii pacienți dozele eficiente pot fi de 0,5 mg o dată pe zi, în timp ce alți pacienți pot avea nevoie de 1,5 mg o dată pe zi.

Pentru subiecții cu greutatea corporală < 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,25 mg* o dată pe zi. Dacă este necesar, această doză poate fi ajustată individual cu creșteri de 0,25 mg* o dată pe zi, dar nu la intervale mai mici de două zile. Doza optimă este de 0,5 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Totuși, la unii pacienți dozele eficiente pot fi de 0,25 mg* o dată pe zi, în timp ce alți pacienți pot avea nevoie de 0,75 mg* o dată pe zi.

Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării Rispen trebuie evaluată și justificată regulat.

Rispen nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu există experiență privind utilizarea la copii cu vârsta sub 5 ani cu această tulburare.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate mai mică de a elimina fracțiunea activă, cu efect antipsihotic, decât adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu funcția hepatică afectată au creșteri ale concentrației plasmatică a fracțiunii libere a risperidonei.

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, independent de indicația terapeutică, doza inițială și dozele următoare trebuie înjumătățite, iar creșterea treptată a dozei trebuie să fie mai lentă.

Rispen trebuie folosit cu precauție la aceste grupe de pacienți.

Mod de administrare

Rispen este destinat utilizării orale. Alimentele nu afectează absorbția Rispen.

Întreruperea tratamentului

Se recomandă ca întreruperea tratamentului să se facă treptat. După încetarea bruscă a administrării dozelor mari de medicamente antipsihotice s-au semnalat foarte rar simptome acute de întrerupere, incluzând greața, vărsăturile, transpirațiile și insomnia (vezi pct. 4.8). De asemenea, pot apărea recurențe ale simptomelor psihotice și s-a raportat apariția tulburărilor motorii involuntare (cum sunt acatizia, distonia și diskinezia).

Schimbarea medicației antipsihotice anterioare

Când se consideră adecvat din punct de vedere medical, se recomandă întreruperea prin reducere treptată a medicației anterioare, în același timp cu inițierea tratamentului cu Rispen. De asemenea, când se consideră adecvat din punct de vedere medical, trecerea pacienților de la un antipsihotic cu eliberare lentă la terapia cu Rispen poate fi făcută înlocuind următoarea injecție programată. Trebuie reevaluată periodic necesitatea continuării medicației antiparkinsoniene existente.

Rispen este disponibil în 4 concentrații: de 1 mg, 2 mg, 3 mg și 4 mg.

Rispen 1 mg, având o linie mediană pentru a fi împărțit în două doze egale, permițând administrarea unei doze de 0,5 mg.

*Dacă doza de inițiere este de 0,25 mg este necesar să utilizați medicamente care conțin risperidonă care permit administrarea acestei doze.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți vârstnici cu demență

Mortalitate crescută la pacienții vârstnici cu demență

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, efectuate cu antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă, pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice au o mortalitate crescută în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo. În studiile placebo-controlate privind risperidona administrată pe cale orală efectuate la acest grup de pacienți, incidența mortalității a fost de 4,0% pentru pacienții tratați cu risperidonă în comparație cu 3,1% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ (intervalul de încredere fiind 95%) a fost de 1,21 (0,7; 2,1). Vârsta medie (intervalul de vârstă) a pacienților care au decedat a fost de 86 de ani (intervalul 67-100). Datele din două studii observaționale extinse au arătat că vârstnicii cu demență care sunt tratați cu antipsihotice convenționale au, de asemenea, un risc mic de deces comparativ cu cei netratați. Nu sunt disponibile date suficiente pentru a da o estimare fermă a amplitudinii exacte a riscului, iar cauza creșterii riscului este necunoscută. Nu este clară măsura în care constatările de creștere a mortalității din studiile observaționale pot fi atribuite medicamentului antipsihotic și nu unor caracteristici ale pacientului.

Folosirea concomitentă cu furosemidă

În studiile controlate cu placebo privind risperidona efectuate la pacienții vârstnici cu demență, s-a observat o incidență mai mare a mortalității la pacienții tratați cu furosemidă plus risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 de ani, intervalul de vârstă 75-97) în comparație cu pacienții tratați cu risperidonă în monoterapie (3,1%; vârsta medie 84 ani, intervalul de vârstă 70-96) sau cu furosemidă în monoterapie (4,1%; vârsta medie 80 ani, intervalul de vârstă 67-90). Creșterea mortalității la pacienții tratați cu furosemidă plus risperidonă s-a observat în două din cele patru studii clinice. Folosirea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice folosite în doze mici) nu a fost asociată cu descoperiri asemănătoare.

Nu a fost identificat niciun mecanism fiziopatologic pentru a explica această descoperire și nu s-a observat un model consecvent pentru cauza decesului. Totuși, medicamentul trebuie folosit cu precauție și trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale unui tratament concomitent cu alte diuretice puternice înainte de a se lua decizia de le folosi. Nu a existat o incidență crescută a mortalității printre pacienții care luau alte diuretice ca tratament concomitent cu risperidonă.

Independent de tratament, deshidratarea a fost un factor general al mortalității și de aceea trebuie evitată cu grijă la pacienții vârstnici cu demență.

Evenimente adverse vasculare cerebrale (EAVC)

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu unele medicamente antipsihotice atipice, la pacienții cu demență, a fost observat un risc de 3 ori mai mare de evenimente adverse cerebro-vasculare. Datele adunate din 6 studii controlate cu placebo, efectuate cu risperidonă predominant la pacienții vârstnici (> 65 de ani) cu demență, au arătat că EAVC (grave sau lipsite de gravitate, combinate) au apărut la 3,3% (33/1009) din pacienții tratați cu risperidonă și la 1,2% (8/712) din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Riscul relativ (intervalul de încredere 95%) a fost de 2,96 (1,34; 7,50). Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice sau alte categorii de pacienți. Risperidona trebuie folosită cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

Riscul EAVC a fost semnificativ mai mare la pacienții cu demență de tip mixt sau vascular în comparație cu demența Alzheimer. De aceea, pacienții cu alte tipuri de demență decât Alzheimer nu trebuie tratați cu risperidonă.

Medicii sunt sfătuiți să evalueze riscurile și beneficiile utilizării risperidonei la pacienții cu demență, luând în considerare factorii care prevestesc riscul de accident vascular cerebral la fiecare pacient în parte.

Pacienții/persoanele care îngrijesc pacienții trebuie atenționați să raporteze imediat semnele și simptomele potențialelor EAVC, cum sunt o slăbiciune bruscă sau o amorțeală bruscă a feței, brațelor și picioarelor și probleme de vedere sau vorbire. Trebuie luate în considerare fără întârziere toate opțiunile de tratament, inclusiv întreruperea administrării de risperidonă.

Risperidona trebuie folosită numai pe termen scurt pentru agresivitate persistentă la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă suplimentar la abordările nefarmacologice care au avut eficacitate limitată sau nu au avut nicio eficacitate atunci când există riscul potențial de violență sau autoagresivitate.

Pacienții trebuie reevaluați regulat, ca și necesitatea continuării tratamentului.

Hipotensiunea arterială ortostatică

Datorită activității alfa-blocante a risperidonei, poate apărea hipotensiune arterială (ortostatică), în special în perioada inițierii tratamentului. Hipotensiunea arterială semnificativă clinic a fost observată după punerea pe piață în condițiile utilizării concomitente a risperidonei și a tratamentului antihipertensiv. Risperidona trebuie folosită cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, tulburări de conducere, deshidratare, hipovolemie sau boli vasculare cerebrale) iar doza trebuie stabilită treptat conform recomandărilor (vezi pct. 4.2). Dacă apare hipotensiunea arterială ortostatică, trebuie să se ia în considerare o reducere a dozei.

Leucopenia, neutropenia și agranulocitoza

În cursul tratamentelor cu medicamente antipsihotice, inclusiv risperidona, a fost raportată apariția leucopeniei, neutropeniei și agranulocitozei. Apariția agranulocitozei a fost raportată foarte rar (< 1/10000 de pacienți) în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Pacienții cu istoric de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite sau de leucopenie/neutropenie indusă medicamentos trebuie monitorizați în timpul primelor luni de tratament și întreruperea tratamentului cu risperidonă trebuie luată în considerare la primele semne ale unei scăderi clinic semnificative a numărului de leucocite în absența altor factori cauzatori.

Pacienții cu neutropenie clinic semnificativă trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția febrei sau a altor simptome sau semne de infecție și tratați prompt dacă asemenea simptome sau semne apar. Pacienții cu neutropenie severă (număr absolut de neutrofile < $1 \times 10^9/l$) trebuie să întrerupă tratamentul cu risperidonă și numărul de leucocite trebuie urmărit până la recuperare.

Diskinezia tardivă/simptomele extrapiramidale (DT/SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagonice asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea diskineziei tardive caracterizată prin mișcări involuntare ritmice, mai ales ale limbii și feței. Declanșarea simptomelor extrapiramidale este un factor de risc al diskineziei tardive. Dacă apar semne sau simptome ale diskineziei tardive trebuie avută în vedere întreruperea terapiei cu antipsihotice.

Se recomandă prudență la pacienții care primesc atât psihostimulante (de exemplu, metilfenidat) și risperidonă concomitent, deoarece simptomele extrapiramidale ar putea apărea atunci când se modifică doza unuia sau ambelor medicamente. Se recomandă întreruperea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

Sindromul neuroleptic malign (SNM)

În timpul tratamentului cu antipsihotice s-a raportat apariția sindromului neuroleptic malign, caracterizat prin hipotermie, rigiditate musculară, instabilitate neurovegetativă, alterarea conștienței și concentrații plasmatiche crescute ale creatin-fosfokinazei. Semne suplimentare includ mioglobinuria (rabdmioliza) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a risperidonei.

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să aprecieze raportul risc/beneficiu când prescriu antipsihotice, inclusiv risperidona pacienților cu boală Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DCL). Boala Parkinson se poate agrava în cazul tratamentului cu risperidonă. Ambele grupuri pot cunoaște un risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice; acești pacienți fiind excluși din studiile clinice. Manifestarea acestei sensibilități crescute poate include confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, precum și simptome extrapiramidale.

Hiperglicemia și diabetul zaharat

În timpul tratamentului cu risperidonă au fost raportate hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbarea unui diabet zaharat pre-existent. În anumite cazuri, a fost raportată mai întâi o creștere în greutate, care poate fi un factor predispozant. Asocierea cu cetoacidoza a fost raportată foarte rar și asocierea cu coma diabetică a fost raportată rar. Se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacienților în concordanță cu ghidurile pentru utilizarea antipsihoticelor. Pacienții în tratament cu oricare antipsihotic atipic, inclusiv risperidona, trebuie monitorizați pentru simptome de hiperglicemie (cum sunt polidipsia, poliuria, polifagia și senzația de slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați regulat pentru înrăutățirea controlului glicemiei.

Creștere în greutate

În timpul utilizării risperidonei a fost raportată creștere semnificativă în greutate. Greutatea trebuie monitorizată periodic.

Hiperprolactinemia

Hiperprolactinemia este o reacție adversă frecventă a tratamentului cu risperidonă. Este recomandată evaluarea concentrațiilor plasmatiche ale prolactinei la pacienții cu semne ale unor posibile reacții adverse corelate cu valorile prolactinei (de exemplu ginecomastie, tulburări menstruale, anovulație, afectarea fertilității, libido diminuat, disfuncție erectilă și galactoree).

Studiile efectuate pe culturi de țesuturi sugerează că prin intermediul prolactinei la om poate fi stimulată creșterea celulelor tumorale la sân. Deși până acum, în studiile clinice și epidemiologice nu a fost demonstrată nici o asociere netă cu administrarea de antipsihotice, se recomandă precauție în cazul utilizării la pacienții cu antecedente medicale relevante. Risperidona trebuie folosit cu precauție la pacienții cu hiperprolactinemie preexistentă și la pacienții cu posibile tumori dependente de prolactină.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost foarte rar raportată ulterior punerii pe piață. Ca în cazul altor antipsihotice, se recomandă precauție atunci când risperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, bradicardie sau tulburări electrolitice (hipokaliemia, hipomagneziemia), întrucât poate crește riscul de efecte

aritmogene, și în cazul folosirii concomitente a unor medicamente cunoscute pentru efectul lor de prelungire a intervalului QT.

Convulsii

Risperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu antecedente de convulsii sau cu alte afecțiuni care pot coborî 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 reduce temperatura centrală a corpului a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă prudență corespunzătoare în prescrierea de risperidonă pacienților care au stări ce ar putea contribui la creșterea temperaturii centrale a corpului, precum exerciții fizice susținute, expunerea la temperaturi extreme, tratament concomitent cu acțiune anticolinergică sau posibilitate de deshidratare.

Efect antiemetic

În studiile preclinice cu risperidonă s-a observat un efect antiemetic. Acest efect, dacă apare la om, poate masca semnele și simptomele supradozajului cu anumite medicamente sau ale unor afecțiuni precum ocluzia intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate mai scăzută de a elimina fracția antipsihotică activă decât adulții cu o funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă creșteri ale concentrației plasmatice ale fracțiunii libere a risperidonei (vezi pct. 4.2).

Tromboembolism venos (TEV)

În cazul administrării de medicamente antipsihotice, au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV).

Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă frecvent factori de risc pentru TEV, toți factorii de risc posibili pentru TEV trebuie identificați înaintea și în timpul tratamentului cu risperidonă și trebuie luate măsuri de prevenție adecvate.

Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți tratați cu medicamente cu efect antagonist alfa_{1a}-adrenergic, inclusiv risperidona (vezi pct. 4.8). SIFI poate să crească riscul de complicații oculare în timpul și după intervenția chirurgicală. Utilizarea prezentă sau anterioară de medicamente cu efect antagonist alfa_{1a}-adrenergic trebuie adusă la cunoștința chirurgului oftalmolog înaintea intervenției chirurgicale. Beneficiul potențial al întreruperii tratamentului alfa₁-blocant înainte de intervenția chirurgicală pentru cataractă nu a fost stabilit și trebuie comparat cu riscul întreruperii tratamentului antipsihotic.

Copii și adolescenți

Înainte de a se prescrie risperidonă unui copil sau adolescent cu tulburări de comportament, aceștia trebuie evaluați cu atenție pentru cauzele fizice și sociale ale comportamentului agresiv, cum sunt durerea sau cerințe inadecvate ale mediului de proveniență.

Efectul sedativ al risperidonei trebuie monitorizat îndeaproape la acest grup de populație din cauza posibilelor consecințe asupra capacității de învățare. O schimbare a momentului administrării risperidonei poate îmbunătăți impactul sedării asupra atenției la copii și adolescenți.

Risperidona a fost asociată cu creșteri medii ale greutateii corporale și indicelui de masă corporală (IMC). Se recomandă măsurarea greutateii corporale înainte de inițierea tratamentului și monitorizarea regulată a greutateii corporale, pe parcursul tratamentului.

În studiile de extensie, deschise, de lungă durată, modificările înălțimii se încadrau în valorile așteptate ale normelor adecvate vârstei. Nu a fost studiat adecvat efectul tratamentului pe termen lung cu risperidonă asupra maturizării sexuale și înălțimii.

Din cauza efectelor potențiale ale hiperprolactinemiei prelungite asupra creșterii și a maturizării sexuale la copii și adolescenți, trebuie avută în vedere evaluarea clinică regulată a statusului endocrinologic, incluzând măsurători ale înălțimii, greutatei, maturizării sexuale, monitorizarea menstruației și alte efecte potențiale legate de prolactină.

Rezultatele unui mic studiu observațional, efectuat după punerea pe piață, au arătat că subiecții cu vârsta cuprinsă între 8-16 ani, expuși la risperidonă, au fost în medie cu aproximativ 3,0-4,8 cm mai înalți decât cei tratați cu alte medicamente antipsihotice atipice. Acest studiu nu a fost adecvat pentru a determina dacă expunerea la risperidonă a avut vreun impact asupra înălțimii definitive la adult, sau dacă rezultatul a fost consecința unui efect direct al risperidonei asupra creșterii osoase, sau unui efect al bolii preexistente în sine asupra creșterii osoase, sau rezultatul unui control mai bun al bolii preexistente, având ca rezultat o mărire a creșterii liniare.

Pe parcursul tratamentului cu risperidonă trebuie efectuate examinări regulate cu scopul de a identifica simptomele extrapiramidale și alte tulburări de mișcare.

Pentru recomandări specifice legate de doze la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de farmacodinamică

Medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT

Similar altor antipsihotice, se recomandă precauție în prescrierea risperidonei împreună cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt antiaritmicele (de exemplu chinidina, disopiramida, procainamida, propafenona, amiodarona, sotalolul), antidepressive triciclice (adică amitriptilina), antidepressive tetraciclice (adică maprotilina), unele antihistaminice, alte antipsihotice, unele antimalarice (adică derivați de chinină și meflochina) și cu medicamente care determină dezechilibru electrolitic (hipopotasemie, hipomagneziemie), bradicardie sau cele care inhibă metabolizarea hepatică a risperidonei. Aceasta listă indică anumite medicamente, dar nu este exhaustivă.

Medicamente cu acțiune centrală și alcoolul etilic

Risperidona trebuie folosită cu precauție în asociere cu alte substanțe care acționează la nivel nervos central, în special cu alcoolul etilic, opiaceele, antihistaminicele și benzodiazepinele, din cauza riscului crescut de sedare.

Levodopa și agoniști dopaminergici

Risperidona poate antagoniza efectul levodopei și al altor agoniști dopaminergici. În cazul în care această asociere este considerată necesară, în special în stadiile avansate ale bolii Parkinson, trebuie prescrisă doza minimă eficace pentru fiecare tip de medicament.

Medicamente cu efect hipotensiv

Ulterior punerii pe piață s-a observat hipotensiune arterială semnificativă clinic în cazul administrării risperidonei concomitent cu tratamentul antihipertensiv.

Paliperidonă

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de risperidonă administrată pe cale orală cu paliperidonă, deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și asocierea celor două medicamente poate să ducă la o expunere suplimentară la fracțiunea activă, cu efect antipsihotic.

Psihostimulante

Utilizarea combinată a psihostimulantelor (de exemplu, metilfenidat) cu risperidonă poate duce la simptome extrapiramidale după schimbarea oricărui tratament sau a ambelor tratamente (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni legate de farmacocinetică

Alimentele nu afectează absorbția risperidonei.

Risperidona este metabolizată în principal pe calea CYP2D6 și într-o proporție mai mică pe calea CYP3A4. Atât risperidona, cât și metabolitul său activ 9-hidroxisperidona sunt substrat al glicoproteinei-P (gp-P). Substanțele care modifică activitatea CYP2D6 sau substanțele care inhibă puternic sau care induc activitatea CYP3A4 și/sau a gp-P pot influența farmacocinetica fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei.

Inhibitori puternici ai CYP2D6

Administrarea concomitentă a risperidonei cu un inhibitor puternic al CYP2D6 poate să crească concentrația plasmatică a risperidonei, dar mai puțin a fracțiunii active, cu efect antipsihotic. Doze mai mari dintr-un inhibitor puternic al CYP2D6 pot crește concentrațiile fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei (de exemplu paroxetina, vezi mai jos). Este de așteptat ca și alți inhibitori ai CYP2D6, cum este chinidina, să afecteze concentrațiile plasmatice ale risperidonei într-un mod asemănător. La începutul sau la întreruperea tratamentului concomitent cu paroxetină, chinidină sau alt inhibitor puternic al CYP2D6, în special în doze mari, medicul trebuie să reevalueze dozele de risperidonă.

Inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P

Administrarea concomitentă a risperidonei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau ai gp-P poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei. La începutul sau întreruperea tratamentului cu itraconazol sau alt inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P, medicul trebuie să reevalueze dozele de risperidonă.

Inductori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P

Administrarea concomitentă a risperidonei cu un inductor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P pot scădea concentrațiile plasmatice ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei. La începutul sau întreruperea tratamentului cu carbamazepină sau alt inductor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P, medicul trebuie să reevalueze dozele de risperidonă. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-o manieră dependentă de timp și pot trece cel puțin 2 săptămâni până să atingă efectul maxim după introducere. Invers, la întreruperea tratamentului, poate dura cel puțin 2 săptămâni ca inducerea CYP3A4 să se diminueze.

Medicamente cu legare în proporție crescută de proteinele plasmatice

Atunci când risperidona se administrează împreună cu medicamente cu legare în proporție crescută de proteinele plasmatice, nu s-a observat o desprindere relevantă clinic de proteinele plasmatice a niciunui dintre medicamente.

Atunci când se utilizează medicamente concomitente, trebuie citite informațiile despre medicament corespunzătoare, cu privire la calea de metabolizare și posibilă necesitate de ajustare a dozelor.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. Nu este cunoscută relevanța rezultatelor acestor studii pentru copii și adolescenți.

Utilizarea concomitentă a psihostimulantelor (de exemplu metilfenidat) cu risperidona la copii și adolescenți nu a modificat farmacocinetica și eficacitatea risperidonei.

Exemple

Exemple de medicamente care pot interacționa sau pentru care s-a dovedit că nu interacționează cu risperidona sunt enumerate mai jos:

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii risperidonei

Antibacteriene:

- Eritromicina, un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor al gp-P, nu modifică farmacocinetica risperidonei și a fracțiunii active, cu efect antipsihotic.
- Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al gp-P, a scăzut concentrațiile plasmatiche ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic.

Anticolinesterazice:

- Donepezilul și galantamina, ambele substraturi ale CYP2D6 și CYP3A4, nu au arătat un efect relevant clinic asupra farmacocineticii risperidonei și asupra fracțiunii active, cu efect antipsihotic.

Antiepileptice:

- Pentru carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al gp-P, s-a arătat că scade concentrațiile plasmatiche ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei. Efecte similare pot fi observate cu fenitoina și fenobarbital care, de asemenea, induc enzimele hepatice CYP3A4, precum și gp-P.
- Topiramatul a scăzut modest biodisponibilitatea risperidonei, dar nu și pe cea a fracțiunii active, cu efect antipsihotic. Prin urmare, această interacțiune este puțin probabil să aibă semnificație clinică.

Antimicotice:

- Itraconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al gp-P, la doze de 200 mg/zi, a crescut concentrațiile plasmatiche ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic, cu aproximativ 70%, la doze de risperidonă de 2 până la 8 mg/zi.
- Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al gp-P, la doze de 200 mg/zi, a crescut concentrația plasmatică a risperidonei și a scăzut concentrația plasmatică a 9-hidroxisperidonei.

Antipsihotice:

- Fenotiazinele pot crește concentrațiile plasmatiche ale risperidonei, dar nu și pe cele ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic.

Antivirale:

- Inhibitori de proteaze: nu sunt disponibile date din studii specifice; cu toate acestea, având în vedere că ritonavirul este un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor slab al CYP2D6, ritonavirul și inhibitorii de proteaze potențați cu ritonavir pot crește concentrațiile fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei.

Blocante beta-adrenergice:

- Unele blocante beta-adrenergice pot să crească concentrațiile plasmatiche ale risperidonei, dar nu și pe acelea ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic.

Blocantele canalelor de calciu:

- Verapamilul, un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor al gp-P, crește concentrațiile plasmatiche ale risperidonei și ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic.

Medicamente cu acțiune la nivel gastro-intestinal:

- Antagoniștii receptorilor H₂: Cimetidina și ranitidina, inhibitori slabi ai CYP2D6 și CYP3A4, cresc biodisponibilitatea risperidonei, dar numai marginal pe cea a fracțiunii active cu efect antipsihotic.

ISRS și antidepressive triciclice:

- Fluoxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrația plasmatică a risperidonei, dar mai puțin pe cea a fracțiunii active, cu efect antipsihotic.
- Paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrațiile plasmatiche ale risperidonei; dar, la doze de până la 20 mg/zi, mai puțin pe cea a fracțiunii active, cu efect antipsihotic. Cu toate acestea, dozele mai mari de paroxetină pot crește concentrațiile fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei.
- Antidepressivele triciclice pot crește concentrațiile plasmatiche ale risperidonei, dar nu și pe acelea ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic. Amitriptilina nu afectează farmacocinetica risperidonei sau pe cea a fracțiunii active, cu efect antipsihotic.
- Sertralina, un inhibitor slab al CYP2D6, și fluvoxamina, un inhibitor slab al CYP3A4, la doze de până la 100 mg/zi nu sunt asociate cu modificări clinic semnificative ale concentrațiilor plasmatiche ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei. Cu toate acestea, doze mai mari de 100 mg/zi de sertralină sau fluvoxamină pot să crească concentrațiile fracțiunii active, cu efect antipsihotic, a risperidonei.

Efectul risperidonei asupra farmacocineticii altor medicamente

Antiepileptice:

- Risperidona nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii valproatului sau topiramatulului.

Antipsihotice:

- Aripiprazolul, un substrat al CYP2D6 și al CYP3A4: Comprimatele de risperidonă sau soluția injectabilă nu au afectat farmacocinetica aripiprazolului și a metabolitului său activ, dehidroaripiprazol.

Glicozide digitalice:

- Risperidona nu a demonstrat un efect clinic relevant asupra farmacocineticii digoxinei.

Litiu:

- Risperidona nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii litiului.

Administrarea concomitentă a risperidonei cu furosemid

- Vezi pct. 4.4 cu privire la mortalitatea crescută la pacienții vârstnici cu demență, cărora li se administrează concomitent furosemidă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea risperidonei la gravide. Risperidona nu s-a dovedit teratogenă în studiile la animale, dar s-au descoperit alte tipuri de toxicitate asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv risperidona) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă după naștere risc de reacții adverse incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere care pot varia ca severitate și durată. S-au raportat cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentație. Ca urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Risperidona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă în timpul sarcinii este necesară întreruperea tratamentului, aceasta nu trebuie făcută brusc.

Alăptarea

În studiile la animale, risperidona și 9 hidroxi-risperidona se excretă în lapte. De asemenea, la om, s-a demonstrat că risperidona și 9 hidroxi-risperidona se excretă în laptele matern în cantități mici. Nu sunt disponibile date privind apariția de reacții adverse la sugarii alăptați la sân. De aceea, trebuie evaluat avantajul alăptării comparativ cu riscurile potențiale pentru copil.

Fertilitatea

Similar cu alte medicamente care antagonizează receptorii D2 dopaminergici, risperidona crește valorile plasmatiche ale prolactinei. Hiperprolactinemia poate suprima secreția de GnRH din hipotalamus, rezultând o secreție scăzută a gonadotropinei din glanda pituitară. Aceasta, la rândul ei, poate inhiba funcția de reproducere prin afectarea steroidogenezei gonadelor atât la bărbați, cât și la femei.

Nu au fost observate efecte relevante în studiile non-clinice.

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

Risperidona are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza potențialelor reacții adverse vizuale și asupra sistemului nervos (vezi pct. 4.8). De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se cunoaște sensibilitatea lor la medicament.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) (incidența $\geq 10\%$) sunt: parkinsonism, sedare/somnolență, cefalee și insomnie.

RAM ce par să depindă de doză includ parkinsonismul și acatizia.

Mai jos se prezintă toate RAM care s-au raportat în studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, în funcție de categoria de frecvență estimată din studiile clinice cu risperidonă.

Se utilizează următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări		pneumonie, bronșită, infecție a tractului respirator superior, sinuzită, infecție a tractului urinar, infecție otică, gripă	infecție a tractului respirator, cistită, infecție oculară, tonsilită, onicomicoză, celulită, infecție localizată, infecție virală, acarodermatită	infecție	
Tulburări hematologice și limfatice			neutropenie, leucocitopenie, trombocitopenie, anemie, scăderea hematocritului, eozinofilie	agranulocitoză ^c	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	Reacție anafilactică ^c	
Tulburări endocrine		hiperprolactinemie ^a		secreție inadecvată de hormon antidiuretic, glicozurie	
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea greutateii corporale, creșterea apetitului alimentar, scăderea apetitului alimentar	Diabet zaharat ^b , hiperglicemie, polidipsie, scăderea greutateii corporale, anorexie, hipercolesterolemie	Intoxicație cu apă ^c , hipoglicemie, hiperinsulinemie ^c , hipertrigliceridemie	Cetoacidoză diabetică
Tulburări psihice	Insomnie ^d	Tulburări ale somnului, agitație, depresie, anxietate	Manie, stare confuzivă, scăderea libidoului, nervozitate, coșmaruri	Somnambulism, tulburări alimentare legate de somn, stare hipoafectivă, anorgasmie	
Tulburări ale sistemului nervos	Sedare/somnolență, parkinsonism ^d , cefalee	Acatizie ^d , distonie ^d , amețeli, diskinezie ^d , tremor	Diskinezie tardivă, ischemie cerebrală, aresponsiv la stimuli, pierderea conștienței, scăderea conștienței, convulsii ^d , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, tulburări ale echilibrului, tulburări ale coordonării motorii, amețeli posturale, tulburări ale atenției, disartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	Sindrom neuroleptic malign, tulburări cerebrovasculare, comă diabetică, nesiguranță a mișcărilor capului	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată, conjunctivită	Fotofobie, xeroftalmie, hipersecreție lacrimală, hiperemie oculară	Glaucom, tulburări de mișcare a ochilor, mișcări oculogire, cruste pe marginea pleoapelor, sindrom de iris flasc intraoperator ^c	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, tinitus, otalgie		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări cardiace		Tahicardie	Fibrilație atrială, bloc atrioventricular, tulburări de conducere intracardiacă, interval QT prelungit electrocardiografic, bradicardie, electrocardiogramă anormală, palpitații,	aritmie sinusală	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică, eritem tranzitoriu	Embolie pulmonară, tromboză venoasă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, faringodinie, laringodinie, tuse, epistaxis, congestie nazală	Pneumonie de aspirație, congestie pulmonară, congestie a tractului respirator, raluri, wheezing, disfonie, tulburări respiratorii	Sindrom de apnee în timpul somnului, hiperventilație	
Tulburări gastro-intestinale		Dureri abdominale, disonfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie, xerostomie, durere dentară	Incontinență fecală, fecalom, gastroenterită, disfagie, flatulență	Pancreatită, ocluzie intestinală, edem lingual, cheilită	Ileus
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată, eritem	Urticarie, prurit, alopecie, hiperkeratoză, eczemă, xerodermie, decolorarea pielii, acnee, dermatită seboreică, tulburări ale pielii, leziuni cutanate	Erupție postmedicamentoasă, mătreață	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare, durere musculoscheletică, durere spinală, artralgie	Creatinfosfochinazemie crescută, anomalii de postură, redoare articulară, edeme articulare, slăbiciune musculară, dureri de ceafă	Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Incontinență urinară	Polakiurie, retenție urinară, disurie		
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				Sindrom de întrerupere neonatală ^c	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă, Tulburări de ejaculare, amenoree, tulburări menstruale ^d , ginecomastie, galactoree, disfuncție sexuală, mastodinie, disconfort la nivelul sânilor, scurgeri vaginale	Priapism ^c , întârzierea menstruației, angorjarea sânilor, creșterea în volum a sânilor, secreție de la nivelul sânilor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem ^d , pirexie, durere toracică, astenie, fatigabilitate, durere	Edem facial, frisoane, creșterea temperaturii corporale, tulburări de mers, sete, disconfort toracic, stare generală de rău, indispoziție, disconfort	Hipotermie, scăderea temperaturii corporale, senzație de răceală periferică, sindrom de întrerupere, îndurație ^c	
Tulburări hepatobiliare			Creșterea concentrațiilor transaminazelor, creșterea concentrației gama-glutamyltransferazei, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice	icter	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Cădere	Durere legată de procedurile utilizate		

^a Hiperprolactinemia poate în unele cazuri să conducă la ginecomastie, tulburări menstruale, amenoree, anovulație, galactoree, tulburări ale fertilității, scăderea libidoului, disfuncție erectilă.

^b În studiile controlate prin placebo, diabetul zaharat a fost raportat la 0,18% dintre pacienții tratați cu risperidonă, comparativ cu 0,11% dintre pacienții din grupul placebo. Incidența totală din toate studiile clinice a fost de 0,43% dintre toți pacienții tratați cu risperidonă.

^c Neobservat în studiile clinice cu risperidonă, însă observat în perioada de după punerea pe piață.

^d Pot apărea tulburări extrapiramidale: **parkinsonism** (hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, salivat în exces, rigiditate în roată dințată, bradikinezie, hipokinezie, facies în mască, contracție musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian de repaus), **acatizie** (acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, **diskinezie** (diskinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonii), distonie.

Distonia include hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracturi musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizia limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasmul limbii și trismus. Trebuie remarcat faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome, care nu au în mod necesar origine extrapiramidală. **Insomnia** include: insomnie inițială, insomnia de la jumătatea nopții. **Convulsiile** includ: convulsii tip Grand mal. **Tulburările menstruale** includ: menstruație neregulată, oligomenoree. **Edemul** include: edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu.

Reacții adverse reportate la utilizarea medicamentelor care conțin paliperidonă

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei, de aceea, profilul reacțiilor adverse este relevant pentru ambele substanțe (inclusiv în formele farmaceutice orale și injectabile). Suplimentar față de reacțiile adverse descrise anterior, la utilizarea medicamentelor care conțin paliperidonă au fost reportate următoarele reacții adverse, care pot fi de așteptat să apară și la risperidonă.

Tulburări cardiace: sindrom de tahicardie posturală ortostatică.

Efecte de clasă

Similar altor antipsihotice, după punerea pe piață, pentru risperidonă s-au raportat cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT. Alte efecte cardiace de clasă raportate pentru antipsihotice care prelungesc intervalul QT includ aritmie ventriculară, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, moarte subită, stop cardiac și torsada vârfulilor.

Tromboembolism venos

În timpul tratamentului cu antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă, cu frecvență necunoscută.

Creștere în greutate

Procentele pacienților adulți cu schizofrenie cărora li s-a administrat placebo sau risperidonă care îndeplinesc un criteriu de creștere ponderală de $\geq 7\%$ din greutatea corporală au fost comparate într-un grup de studii controlate cu placebo fiecare având durata de la 6 la 8 săptămâni, relevând o incidență mai mare semnificativ statistic a creșterii ponderale în cazul risperidonei (18%) în comparație cu placebo (9%). În datele cumulate din studii controlate cu placebo, fiecare cu durata de 3 săptămâni, la pacienții adulți cu manie acută, incidența creșterii ponderale de $\geq 7\%$ la momentul final a fost comparabilă în grupurile cu risperidonă (2,5%) și placebo (2,4%) și a fost ușor mai mare decât la grupul cu control activ (3,5%).

La grupul de pacienți copii și adolescenți cu tulburări de comportament și alte tulburări de comportament disruptive, în studiile pe termen lung, greutatea corporală a crescut cu o medie de 7,3 kg după 12 luni de tratament. Creșterea estimată a greutății corporale la copiii cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani este de 3 până la 5 kg pe an. Între vârstele 12-16 ani, această magnitudine a creșterii ponderale de la 3 la 5 kg pe an se menține la fete, în timp ce băieții acumulează aproximativ 5 kg pe an.

Informații suplimentare la grupe speciale de pacienți

Mai jos sunt descrise reacții adverse la medicament care au fost raportate cu o incidență mai mare la persoane vârstnice cu demență sau la copii și adolescenți decât la grupul pacienților adulți:

Persoane vârstnice cu demență

Atacul ischemic tranzitoriu și accidentele vasculare cerebrale sunt RAM raportate în studiile clinice cu o frecvență de 1,4%, respectiv de 1,5% la pacienții vârstnici cu demență. În plus, s-au raportat următoarele RAM cu o frecvență de $\geq 5\%$ la pacienții vârstnici cu demență și cu o frecvență de cel puțin două ori mai mare decât cea observată la alte grupuri de pacienți adulți: infecții ale tractului urinar, edem periferic, letargie și tuse.

Copii și adolescenți

În general, se așteaptă ca tipurile de reacții adverse la copii să fie similare celor observate la adulți. S-au raportat următoarele RAM cu o frecvență $\geq 5\%$ la pacienții copii și adolescenți (între 5 și 17 ani) și cu o frecvență de cel puțin două ori mai mare decât cea observată în studiile clinice la adulți: somnolență/sedare, fatigabilitate, cefalee, apetit alimentar crescut, vărsături, infecții de tract respirator superior, congestie nazală, algiile abdominale, amețeală, tuse, febră, tremor, diaree și enurezis. Efectul tratamentului prelungit cu risperidonă asupra maturării sexuale și a înălțimii nu a fost studiat prin metode adecvate (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: + 4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele rezultate din exagerarea efectelor farmacologice ale risperidonei. Acestea includ somnolență și sedare, tahicardie, hipotensiune arterială și simptome extrapiramidale. În caz de supradozaj, s-au raportat prelungirea intervalului QT și convulsii. Torsada vârfurilor a fost raportată în cazul unui supradozaj asociat de risperidonă oral și paroxetină.

În caz de supradozaj acut, trebuie să se ia în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Management

Trebuie asigurată și menținută permeabilitatea căilor respiratorii și asigurată o oxigenare și ventilare adecvate. Trebuie avute în vedere lavajul gastric (după intubare, dacă pacientul este inconștient) și administrarea de cărbune activat concomitent cu un laxativ atunci când ingerarea medicamentului a avut loc cu mai puțin de o oră în urmă.

Monitorizarea funcțiilor cardiovasculare trebuie inițiată cât mai curând posibil și trebuie să includă o monitorizare electrocardiografică continuă pentru a diagnostica în timp util orice aritmie posibilă.

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru risperidonă. De aceea, trebuie instituite măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate adecvat, prin administrarea intravenoasă de fluide și/sau de simpatomimetice. În cazul simptomelor extrapiramidale grave, trebuie administrată medicație anticolinergică. Supravegherea medicală permanentă și monitorizarea trebuie să continue până la îmbunătățirea stării 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 o mare afinitate față de receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Risperidona se leagă, de asemenea, la nivelul receptorilor alfa₁-adrenergici și, cu afinitate mai mică, la nivelul receptorilor H₁-histaminergici și alfa₂-adrenergici. Risperidona nu are afinitate pentru receptorii colinergici. Deși risperidona este un antagonist D₂ puternic, care se consideră că îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, ea determină în măsură mai mică deprimarea activităților motorii și inducerea catalepsiei decât antipsihoticele clasice.

Antagonismul central echilibrat serotoninergic și dopaminergic poate reduce incidența reacțiilor adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică la simptomele negative și afective ale schizofreniei.

Eficacitate clinică

Schizofrenie

Eficacitatea risperidonei în tratamentul pe termen scurt al schizofreniei a fost stabilită în patru studii, cu 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 creșterea treptată a dozei de risperidonă până la 10 mg pe zi administrată de două ori pe zi, risperidona a fost superioară față de placebo în scorul total al Scalei de punctare psihiatrică succintă (BPRS). Într-un studiu clinic de 8 săptămâni controlat cu placebo, implicând 4 doze fixe de risperidonă (2, 6, 10 și 16 mg pe zi, administrate de două ori pe zi), toate cele patru grupuri tratate cu risperidonă au fost superioare celor cu placebo în ceea ce privește scorul total pe Scala sindromului pozitiv și negativ (PANSS). Într-un studiu clinic comparativ al dozelor, care a durat 8 săptămâni, și care a implicat cinci doze fixe de risperidonă (1, 4, 8, 12 și 16 mg pe zi administrate de două ori pe zi), grupurile tratate cu doze de 4, 8, și 16 mg pe zi de risperidonă au fost superioare grupului tratat cu doza de risperidonă de 1 mg în ceea ce privește scorul total PANSS. Într-un studiu clinic comparativ al dozelor de 4 săptămâni controlat cu placebo, implicând 2 doze fixe de risperidonă (4 și 8 mg pe zi administrate o dată pe zi), ambele grupuri tratate cu doze de risperidonă au fost superioare celor cu placebo în câteva măsurători PANSS, inclusiv PANSS total și o măsurare a răspunsului (reducere >20% în scorul total PANSS). Într-un studiu clinic cu durată mai lungă, pacienților tratați ambulatoriu, care îndeplineau predominant criteriile DSM-IV pentru schizofrenie și care fuseseră stabili clinic timp de cel puțin 4 săptămâni în urma medicației antipsihotice, li s-a administrat aleatoriu fie risperidonă în doze de la 2 la 8 mg pe zi, fie haloperidol timp de 1 până la 2 ani de observație a recidivelor. Pacienții cărora li s-a administrat risperidonă au prezentat o perioadă semnificativ mai lungă între recidive în acest interval de timp în comparație cu pacienții tratați cu haloperidol.

Episoadele maniacale în boala bipolară

Eficacitatea monoterapiei cu risperidonă în tratamentul acut al episoadelor maniacale asociate cu boala bipolară I a fost demonstrată în trei studii clinice dublu orb controlate cu placebo, cu monoterapie, la aproximativ 820 de pacienți care sufereau de boală bipolară I, pe baza criteriilor DSM-IV. În cele trei studii, s-a demonstrat că risperidona în doze de 1 până la 6 mg pe zi (doza inițială 3 mg în două studii și 2 mg într-un studiu) a fost semnificativ superioară față de placebo în ceea ce privește criteriul clinic final principal prespecificat, adică, modificarea de la valoarea inițială a scorului total pe Scala de punctare a maniei la tineri (YMRS) la săptămâna 3. Rezultatele de eficacitate secundară au fost, în general, în conformitate cu rezultatul principal. Procentul de pacienți cu o scădere de $\geq 50\%$ în scorul total YMRS de la valoarea inițială la valoarea finală la săptămâna 3 a fost semnificativ mai mare pentru risperidonă decât pentru placebo. Unul dintre cele trei studii a inclus o ramură cu haloperidol și o fază de întreținere de 9 săptămâni dublu orb.

Eficacitatea s-a menținut de-a lungul perioadei de 9 săptămâni de întreținere a tratamentului. Modificarea față de valoarea inițială în totalul YMRS a arătat o îmbunătățire continuă și a fost comparabilă între risperidonă și haloperidol în săptămâna 12.

Eficacitatea risperidonei adăugată la stabilizatorii de dispoziție în tratamentul maniei acute a fost demonstrată în unul din două studii clinice dublu orb de trei săptămâni la aproximativ 300 de pacienți care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru boala bipolară I. Într-un studiu de 3 săptămâni, risperidona în doze de la 1 până la 6 mg pe zi începând cu 2 mg pe zi suplimentar la litiu sau valproat a fost superioară litiului sau valproatului în monoterapie în ceea ce privește criteriul clinic final principal prespecificat, adică, modificarea de la valoarea inițială a scorului total YMRS în săptămâna 3. Într-un al doilea studiu de 3 săptămâni, risperidona în doze de la 1 până la 6 mg pe zi începând de la 2 mg pe zi, asociată cu litiu, valproat sau carbamazepină, nu a fost superioară litiului, valproatului sau carbamazepinei administrate în monoterapie în ceea ce privește reducerea scorului total YMRS. O posibilă explicație pentru eșecul acestui studiu a fost inducerea clearance-ului risperidonei și 9-hidroxi-risperidonei de către carbamazepină, ducând la concentrații subterapeutice de risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă. Atunci când grupul cu carbamazepină a fost exclus într-o analiză *post-hoc*, risperidona asociată cu litiu sau valproat a fost superioară litiului sau valproatului administrate în monoterapie în reducerea scorului total YMRS.

Agresivitatea persistentă în demență

Eficacitatea risperidonei în tratamentul simptomelor comportamentale și psihice ale demenței (SCPD), care includ tulburări de comportament, cum sunt agresivitatea, agitația, psihoza, hiperactivitatea și tulburările afective, s-a demonstrat în trei studii clinice 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 pe zi.

Două studii clinice cu doze flexibile au inclus grupuri tratate cu risperidonă în intervalul 0,5 până la 4 mg pe zi, respectiv 0,5 până la 2 mg pe zi. Risperidona a demonstrat eficacitate semnificativă statistic și importantă clinic în tratarea agresivității și mai puțină consistență în tratarea agitației și psihozei la pacienții vârstnici cu demență (conform măsurătorilor de Patologie comportamentală pe scala de punctare a bolii Alzheimer [BEHAVE-AD] și Evaluarea agitației Cohen-Mansfield [CMAI]). Efectul terapeutic al risperidonei a fost independent de scorul Examinării minime a stării mentale (MMSE) (și în consecință de gravitatea demenței), de proprietățile sedative ale risperidonei, de prezența sau absența psihozei, precum și de tipul de demență, Alzheimer, vasculară sau mixtă. (vezi, de asemenea, pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Tulburările de comportament

Eficacitatea risperidonei în tratamentul pe termen scurt al comportamentelor disruptive a fost demonstrată în două studii dublu orb controlate cu placebo la aproximativ 240 de pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani, cu diagnostic DSM-IV de tulburări de comportament disruptive (DBD) și funcție intelectuală la graniță, retard mental ușor sau moderat/tulburări de învățare. În cele două studii, risperidona în doze de 0,02 până la 0,06 mg/kg și zi a fost semnificativ superioară față de placebo în ceea ce privește criteriul clinic final principal prespecificat, adică, schimbarea de la valoarea inițială pe subscala Probleme de comportament a Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) la săptămâna 6.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Risperidona este metabolizată în 9-hidroxi-risperidonă, care are o activitate farmacologică similară cu a risperidonei (vezi *Metabolizare și eliminare*).

Absorbție

Risperidona este complet absorbită după administrarea orală, atingând concentrația plasmatică maximă în 1 până la 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a risperidonei este de 70% (VC=25%). Biodisponibilitatea orală relativă a risperidonei dintr-un comprimat este de 94% (VC=10%) în comparație cu soluția. Absorbția nu este afectată de alimente și astfel risperidona poate fi administrată în timpul sau între mese. Concentrația constantă a risperidonei este atinsă într-o zi la majoritatea pacienților. Concentrația constantă a 9-hidroxi-risperidonei este atinsă în 4-5 zile de administrare a dozei.

Distribuție

Risperidona se distribuie rapid. Volumul distribuției este de 1-2 l/kg. În plasmă, risperidona este legată de albumină și alfa1-acid glicoproteină. Legătura risperidonei de proteinele plasmatică este de 90%; cea a metabolitului activ, 9-hidroxi-risperidonă, este de 77%.

Metabolizare și eliminare

Risperidona este metabolizată de CYP2D6 în 9-hidroxi-risperidonă, care are o activitate farmacologică similară cu a risperidonei. Risperidona plus 9-hidroxi-risperidonă formează fracțiunea antipsihotică activă. CYP2D6 este supus polimorfismului genetic. Metabolizatorii rapizi CYP2D6 transformă rapid risperidona în 9-hidroxi-risperidonă, în timp ce metabolizatorii lenți CYP2D6 o transformă mult mai lent. Deși metabolizatorii rapizi au concentrații mai mici de risperidonă și concentrații mai mari de 9-hidroxi-risperidonă decât metabolizatorii lenți, farmacocinetica risperidonei și a 9-hidroxi-risperidonei asociate (adică, fracțiunea antipsihotică activă), după administrare de doze unice și repetate, este similară la metabolizatorii rapizi și lenți ai CYP2D6.

O altă cale metabolică a risperidonei este N-dezalchilarea. Studiile in vitro pe microzomii hepatici umani au arătat că risperidona la o concentrație clinic relevantă nu inhibă substanțial biotransformarea medicamentelor metabolizate de către izoenzimele citocromului P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP 2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5. La o săptămână după administrarea orală a risperidonei, 70% din doză se excretă în urină și 14% în fecale. În urină, risperidona plus 9-hidroxisperidona reprezintă 35-45% din doza administrată oral. Restul reprezintă metaboliți inactivi. După administrarea orală la pacienții psihotici, risperidona este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare al 9-hidroxi-risperidonei și al fracțiunii active antipsihotice este de 24 de ore.

Linearitate/non linearitate

Concentrațiile plasmatice ale risperidonei sunt proporționale cu dozele în intervalul terapeutic de dozaj.

Vârstnici, insuficiență hepatică și renală

Un studiu de farmacocinetică cu doză unică, efectuat cu risperidonă administrată oral, a arătat că, în medie, la vârstnici există concentrații plasmatice ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic, mai mari cu 43%, un timp de înjumătățire plasmatică mai lung cu 38% și un clearance redus al fracțiunii active, cu efect antipsihotic, cu 30%. La adulții cu insuficiență renală moderată, clearance-ul fracțiunii active a fost de aproximativ 48% din clearance-ul la adulții tineri sănătoși. La adulții cu insuficiență renală severă, clearance-ul fracțiunii active a fost de aproximativ 31% din clearance-ul la adulții tineri sănătoși. Timpul de înjumătățire a fracțiunii active a fost de 16,7 ore la adulții tineri, de 24,9 ore la adulții cu insuficiență renală moderată (sau de aproximativ 1,5 ori mai lung decât la adulții tineri) și de 28,8 ore la cei cu insuficiență renală severă (sau de aproximativ 1,7 ori mai lung decât la adulții tineri). Concentrația plasmatică a risperidonei a fost normală la pacienții cu insuficiență hepatică, dar valoarea medie a concentrației plasmatice a fracțiunii libere de risperidonă a crescut cu 37,1%.

Clearance-ul după administrare orală și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a risperidonei și a fracțiunii active la adulții cu insuficiență hepatică moderată și severă nu au fost semnificativ diferite față de valorile acestor parametri la adulții tineri sănătoși.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica risperidonei, a 9-hidroxi-risperidonei și a fracțiunii antipsihotice active la copii și adolescenți este similară cu cea de la adulți.

Sexul, rasa și fumatul

O analiză farmacocinetică populațională nu a relevat niciun efect evident al sexului, rasei și fumatului asupra farmacocineticii risperidonei sau a fracțiunii antipsihotice active.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate subcronică, în care a fost inițiată administrarea la câini și șobolani imaturi sexual, au fost prezente efecte dependente de doză la nivelul tractului genital masculin și feminin și glandelor mamare.

Aceste efecte erau legate de nivelurile crescute de prolactină serică, rezultate din acțiunea blocantă a risperidonei la nivelul receptorului dopaminergic D2. În plus, studiile pe culturi de țesut sugerează că la om creșterea celulară în tumorile mamare poate fi stimulată de prolactină. Risperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În studiile de reproducere la șobolan cu risperidonă au fost observate reacții adverse asupra comportamentului de împerechere al părinților și asupra greutateii la naștere ca și a supraviețuirii puilor. La șobolani, expunerea intrauterină la risperidonă a fost asociată cu deficite cognitive la vârsta adultă. Alți antagoniști ai dopaminei, în cazul administrării la animale gestante, au provocat efecte negative asupra învățării și a dezvoltării motorii la pui. Într-un studiu de toxicitate la șobolani tineri, s-a observat creșterea mortalității puilor și o întârziere în dezvoltarea fizică a acestora. Într-un studiu cu durata de 40 de săptămâni, efectuat la câini tineri, maturarea sexuală a fost întârziată. Pe baza ASC, creșterea oaselor lungi nu a fost afectată la câini la doze de 3,6 ori mai mari decât maximul expunerii la om în adolescență (1,5 mg/zi); în timp ce efecte asupra oaselor lungi și a maturizării sexuale au fost observate la doze de 15 ori mai mari decât expunerea la om în adolescență.

Risperidona nu a fost genotoxică într-o baterie de teste. În studiile de carcinogenitate a risperidonei pe cale orală la șobolan și șoarece s-au observat creșteri ale adenoamelor de glandă pituitară (șoarece), adenoamelor endocrine pancreatice (șobolan), și adenoamelor glandelor mamare (ambele specii). Aceste tumori pot fi puse în legătură cu antagonismul prelungit asupra receptorilor dopaminergici D2 și cu hiperprolactinemia. Nu se cunoaște relevanța acestor descoperiri legate de tumori la rozătoare în ceea ce privește riscul la om. *In vitro* și *in vivo*, modelele animale arată că dozele mari de risperidonă pot determina prelungirea intervalului QT, care a fost asociată cu o creștere teoretică a riscurilor de torsadă a vârfurilor la pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

RISPEN 1 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Amidon de porumb pregelatinizat

Film

Hipromeloză 2910
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)

RISPEN 2 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Amidon de porumb pregelatinizat

Film

Hipromeloză 2910
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)

RISPEN 3 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Amidon de porumb pregelatinizat

Film

Hipromeloză 2910
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)

RISPEN 4 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu
Amidon de porumb pregelatinizat

Film

Hipromeloză 2910
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)
Amestec colorant verde (E 104/E 132).

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

Tipul ambalajului: blistere din PVC-PVdC/Aluminiu, prospect, cutie din carton

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Aluminiu a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Aluminiu a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVdC/Aluminiu a câte 10 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12240/2019/01-02-03

12241/2019/01-02-03

12242/2019/01-02-03

12243/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019