

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Risperidonă Medochemie 2 mg comprimate filmate
Risperidonă Medochemie 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat Risperidonă Medochemie 2 mg comprimate filmate conține risperidonă 2 mg.

Fiecare comprimat filmat Risperidonă Medochemie 4 mg comprimate filmate conține risperidonă 4 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat Risperidonă Medochemie 2 mg conține lactoză monohidrat 116,8 mg.

Fiecare comprimat filmat Risperidonă Medochemie 4 mg conține lactoză monohidrat 114,8 mg.

Fiecare comprimat filmat Risperidonă Medochemie 2 mg conține galben amurg (E 110) 0,034 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

2 mg: comprimate filmate ovale, de culoare portocalie, dimensiuni 11 x 5,5 mm, prevăzute cu un șanț median pe ambele părți.

4 mg: comprimate filmate ovale, de culoare verde, dimensiuni de 11 x 5,5 mm, prevăzute cu un șanț median pe ambele părți.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Risperidonă Medochemie este indicat în tratamentul schizofreniei.

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

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

Risperidonă Medochemie este indicat în tratamentul simptomatic pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresiunii 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

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

Pacienții trebuie să înceapă cu 2 mg risperidonă pe zi. Dozajul poate fi mărit 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 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 datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Episoadele maniacale în boala bipolară

Adulți

Risperidonă Medochemie 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 Risperidonă Medochemie trebuie evaluată și justificată regulat.

Vârstnici

Se recomandă o doză inițială de 0,5 mg de două ori pe zi. Acest dozaj poate fi ajustat 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. 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 bipolară, datorită lipsei datelor privind eficacitatea.

Agresivitatea 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, acest dozaj poate fi ajustat 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.

Risperidonă Medochemie 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 administrării trebuie reevaluată.

Tulburări de comportament

Copii și adolescenți

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, acest dozaj poate fi ajustat 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, acest dozaj poate fi ajustat 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 Risperidonă Medochemie trebuie evaluată și justificată regulat.

Risperidonă Medochemie 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 antipsihotică decât adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu funcția hepatică afectată au creșteri ale concentrației plasmatice ale fracțiunii libere a risperidonei.

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

Risperidonă Medochemie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupuri de pacienți.

Mod de administrare

Risperidonă Medochemie este destinat utilizării orale. Alimentele nu afectează absorbția Risperidonă Medochemie.

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 Risperidonă Medochemie. De asemenea, când se consideră adecvat din punct de vedere medical, trecerea pacienților de la un antipsihotic cu eliberare lentă la terapia cu Risperidonă Medochemie poate fi făcută înlocuind următoarea injecție programată. Trebuie reevaluată periodic necesitatea continuării medicației antipsihotice existente.

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, cu medicamente antipsihotice atipice, inclusiv

risperidonă, la pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice s-a înregistrat o mortalitate crescută, în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo. În studiile efectuate cu risperidonă la acest grup de pacienți, controlate cu placebo, incidența mortalității a fost de 4,0% la pacienții tratați cu risperidonă, în comparație cu 3,1% la 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 rezultate din două studii observaționale mari au demonstrat că pacienții vârstnici cu demență, care sunt tratați cu antipsihotice convenționale, sunt expuși și unui risc ușor crescut de deces, comparativ cu cei care nu sunt tratați. Datele existente sunt insuficiente pentru a da o estimare sigură a mărimii exacte a riscului și cauza riscului crescut nu este cunoscută. Limita până la care datele de mortalitate crescută rezultate din studiile observaționale pot fi atribuite medicamentului antipsihotic în comparație cu unele caracteristici ale pacienților nu este clară.

Folosirea concomitentă cu furosemid

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 furosemid 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 furosemid în monoterapie (4,1%; vârsta medie 80 ani, intervalul de vârstă 67-90). Creșterea mortalității la pacienții tratați cu furosemid 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 antipsihotice atipice la pacienții cu demență, a fost observat un risc de aproximativ trei ori mai mare de evenimente adverse cerebrovasculare. Datele adunate din 6 studii controlate cu placebo efectuate 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.

Risperidonă Medochemie 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 Risperidonă Medochemie 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.

Risperidonă Medochemie trebuie folosit 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. Risperidonă Medochemie trebuie utilizat 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.

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În contextul utilizării medicamentelor antipsihotice, inclusiv risperidonă, au fost raportate cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În timpul supravegherii ulterior punerii pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar (< 1/10000 pacienți).

Pacienții cu istoric de număr scăzut de leucocite clinic semnificativ sau de leucopenie/neutropenie indusă medicamentos trebuie monitorizați pe parcursul primelor luni de terapie și trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu Risperidonă Medochemie 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 a observa apariția febrei sau a altor simptome sau semne ale unei infecții și trebuie tratați cu promptitudine în cazul în care apar astfel de simptome sau semne.

Pacienții cu neutropenie severă (număr absolut de neutrofile < 1 X 10⁹/l) trebuie să întrerupă terapia cu Risperidonă Medochemie, iar 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 precauție la pacienții care primesc concomitent atât psihostimulante (de exemplu metilfenidat), cât și risperidonă, deoarece simptomele extrapiramidale pot apărea atunci când se ajustează unul sau ambele medicamente. Se recomandă retragerea 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. Semnele suplimentare pot include mioglobinuria (rabdomioliza) și insuficiența 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 Risperidonă Medochemie 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 au fost 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 cazuri foarte rare, în timpul tratamentului cu risperidonă a fost raportată hiperglicemia sau 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 cetoacidoză 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 tratați cu oricare antipsihotic atipic, inclusiv Risperidonă Medochemie, 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.

Creșterea în greutate

Creșterea semnificativă a greutății a fost raportată la utilizarea risperidonei. Greutatea trebuie monitorizată în mod regulat.

Hiperprolactinemia

Hiperprolactinemia este o reacție adversă frecventă la tratamentul cu risperidonă. La pacienții care prezintă dovezi ale unor reacții adverse posibile asociate cu prolactina (de exemplu, ginecomastie, tulburări menstruale, anovulație, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă, galactoree), se recomandă evaluarea concentrației plasmatică a prolactinei.

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 nicio asociere netă cu administrarea de antipsihotice, se recomandă precauție în cazul utilizării la pacienții cu antecedente medicale relevante. Risperidonă Medochemie trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hiperprolactinemie pre-existentă 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 (hipokalemia, 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

Risperidonă Medochemie trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu antecedente de convulsii sau cu alte afecțiuni care pot coborî teoretic pragul convulsiv.

Priapism

Priapismul poate apărea în timpul tratamentului cu Risperidonă Medochemie datorită 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 în prescrierea de Risperidonă Medochemie 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.

Efectul 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 cum sunt ocluzia intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Insuficiența renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate redusă de eliminare a fracțiunii antipsihotice active, comparativ cu adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă concentrații plasmatică crescute ale fracțiunii libere de risperidonă (vezi pct. 4.2).

Tromboembolism venos

S-au raportat cazuri de tromboembolism venos (TEV) în timpul utilizării medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV, înainte și în timpul tratamentului cu Risperidonă Medochemie și trebuie luate măsurile de profilaxie.

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 blocante alfa-1 adrenergice, inclusiv risperidonă (vezi pct. 4.8). SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa-1 adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul benefic al întreruperii tratamentului cu blocante alfa-1 adrenergice înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă și este necesară punerea în balanță a riscului întreruperii medicației antipsihotice.

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 creșterile medii ale greutateii corporale și a indicelui de masă corporală (IMC). În studiile deschise pe termen lung, schimbările de înălțime se încadrau în valorile așteptate ale normelor adecvate vârstei. Nu a fost încă 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, greutateii, 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, a unui efect al bolii preexistente în sine asupra creșterii osoase sau a unui control mai bun al bolii preexistente, având ca efect o augmentare a creșterii în înălțime.

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 dozare la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2

Excipienți

Comprimatele filmate conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament. Colorantul galben amurg conținut de Risperidonă Medochemie 2 mg poate cauza reacții alergice.

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, de exemplu, antiaritmice (de exemplu chinidina, disopiramida, procainamida, propafenonă, amiodaronă, sotalol), antiaritmice de clasa III (de exemplu, amiodarona, sotalolul), antidepresive triciclice (adică amitriptilina), antidepresive tetraciclice (adică maprotilina), unele antihistaminice, alte antipsihotice, unele antimalarice (adică derivați de chinină și meflochina) și cu medicamente care determină dezechilibru electrolitic (hipocalcemie, 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 active la nivel nervos central, în special cu alcoolul etilic, opiaceele, antihistaminicele și benzodiazepinele, datorită riscului crescut de sedare.

Levodopa și agoniști dopaminergici

Risperidonă Medochemie poate antagoniza efectul levodopa 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 eficace minimă 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.

Psihostimulante

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

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.

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 a risperidonei, cu efect antipsihotic.

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 plasmatiche ale fracțiunii active a risperidonei, cu efect antipsihotic (de exemplu paroxetina, vezi mai jos). Este de așteptat ca și alți inhibitori ai CYP2D6, cum este chinidina, să afecteze concentrațiile plasmatiche 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 plasmatiche ale fracțiunii active a risperidonei, cu efect antipsihotic. 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 a risperidonei, cu efect antipsihotic. La începutul sau la 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 concomitent medicamente, trebuie citite informațiile corespunzătoare despre medicament, cu privire la calea de metabolizare și posibila necesitate de ajustare a dozelor.

Copii și adolescenți

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

Utilizarea concomitentă a psihostimulantelor (de exemplu metilfenidat) cu risperidonă 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 plasmatice 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 plasmatice ale fracțiunii active a risperidonei, cu efect antipsihotic. Efecte similare pot fi observate, de exemplu, cu fenitoină 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 plasmatice ale fracțiunii active, cu efect antipsihotic, cu aproximativ 70% în cazul administrării de 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-hidroxirisperidonei.

Antipsihotice

- Fenotiazinele pot crește concentrațiile plasmatice 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 a risperidonei, cu efect antipsihotic.

Blocante beta-adrenergice

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

Blocante ale canalelor de calciu

- Verapamilul, un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor al gp-P, crește concentrațiile plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice ale fracțiunii active a risperidonei, cu efect antipsihotic. Cu toate acestea, doze mai mari de 100 mg/zi de sertralina sau fluvoxamină pot să crească concentrațiile fracțiunii active a risperidonei, cu efect antipsihotic.

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: risperidona sub formă de comprimate sau soluție injectabilă nu a 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 furosemid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv risperidona) în al treilea trimestru de sarcină sunt expuși riscului de reacții adverse, inclusiv extrapiramidale și / sau simptome de sevraj, care pot varia în severitate și durată. Au fost raportate cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, tulburări respiratorii sau tulburări de hrănire. În consecință, nou-născuții ar trebui să fie monitorizați cu atenție.

Risperidonă Medochemie nu trebuie utilizat 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 există date disponibile în legătură cu reacțiile adverse în cazul alăptării nou-născuților. De aceea, trebuie evaluat avantajul alăptării comparativ cu riscurile potențiale pentru copil.

Fertilitatea

Ca și în cazul altor medicamente antagoniști ai receptorilor dopaminergici D2, Risperidonă Medochemie crește prolactinemia. Hiperprolactinemia poate suprima GnRH de la nivelul hipotalamusului, determinând reducerea secreției gonadotropinei pituitare. Aceasta, la rândul său, poate inhiba funcția de reproducere prin afectarea steroidogenezei gonadelor, atât la pacienții de sex feminin, cât și la cei de sex masculin.

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

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

Risperidonă Medochemie are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje datorită efectelor potențiale 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 produs.

4.8 Reacții adverse

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

RAM aparent corelate cu doza au inclus parkinsonism și acatizie.

Mai jos, se prezintă toate RAM care s-au raportat în studiile clinice și cele ulterioare punerii pe piață. 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 $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

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

| 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 | infecție, otită medie cronică | |

| | | | | | |
|--|-------------------------|--|---|---|-----------------------|
| | | infecție a tractului respirator superior, sinuzită, infecție a tractului urinar, infecție otică, gripă | respirator, cistită, infecție oculară, tonsilită, onicomicoză, celulită, infecție localizată, infecție virală, acarodermatită otită medie | | |
| Tulburări hematologice și limfatice | | | neutropenie, leucopenie, trombocitopeni, anemie, scădere a hematocritului, eozinofilie, scădere a valorii hemoglobinei | agranulocitoză ^c granulocitopenie | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | hipersensibilitate | reație anafilactică ^c , hipersensibilitate la medicamente | |
| Tulburări endocrine | | hiperprolactinemie ^a | | secreție inadecvată de hormon antidiuretic, glicozurie | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar, scădere a apetitului alimentar | diabet zaharat ^b , hiperglicemie, polidipsie, scădere ponderală, anorexie, hipercolesterolemie | intoxicație cu apă ^c , hipoglicemie, hiperinsulinemie ^c , hipertrigliceridemie, | cetoacidoză diabetică |
| Tulburări psihice | insomnie ^d , | tulburări ale somnului, agitație, depresie, anxietate | manie, stare de confuzie, libidou scăzut, nervozitate, coșmaruri, apatie | catatonie, somnambulism, tulburări alimentare legate de somn, stare hipoafectivă, anorgasmie | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|
| Tulburări ale sistemului nervos | sedare/ somniază, parkinsonism ^d , cefalee | acatizie ^d , distonie ^d , amețeli, diskinezie ^d , tremor, letargie | diskinezie tardivă, ischemie cerebrală, lipsa răspunsului la stimuli, pierdere a conștienței, reducere a conștienței, convulsii ^d , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, tulburări de echilibru, tulburări ale coordonării motorii, amețeață posturală, tulburări ale atenției, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, hipersomnie, accident vascular cerebral, tulburări de vorbitură | sindrom neuroleptic malign, tulburări cerebrovascula- re, comă diabetică, nesiguranță a mișcărilor capului | |
| Tulburări oculare | | vedere încețoșată, conjunctivită | fotofobie, xeroftalmie, hipersecreție lacrimală, hiperemie oculară, secreție oculară, tumefiere oculară | glaucom, tulburări de de mișcare a globilor oculari, mișcări oculogire, formare de cruste palpebrale, sindrom de iris flasc (intraoperator) ^c ; reducere a acuității vizuale | |
| Tulburări acustice și vestibulare | | | vertij, tinitus, otalgie | | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|-------|
| Tulburări cardiace | | tahicardie | fibrilație atrială, bloc atrioventricular, tulburări de conducere, interval QT prelungit pe electrocardiogra mă, bradicardie, electrocardiogra mă anormală, palpitații, bloc de ramură, bradicardie sinusală | aritmie sinusală | |
| Tulburări vasculare | | hipertensiune arterială, embolie pulmonară, tromboză venoasă | hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială | embolie pulmonară, tromboză venoasă | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | dispnee, durere faringo- laringiană, 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, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, diaree, dispepsie, xerostomie, durere dentară, disconfort la nivelul stomacului | incontinență fecală, fecalom, gastroenterită, disfagie, flatulență, gastrită | pancreatită, ocluzie intestinală, edem lingual, cheilită, tumefiere a buzelor | ileus |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | erupție cutanată, eritem | urticarie, prurit, alopecie, hiperkeratoză, eczemă, xerodermie, | erupție post medicamentoasă , mătreață | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | | | modificări ale culorii pielii, acnee, dermatită seboreică, afecțiuni ale pielii, afecțiuni cutanate, angioedem | | |
| Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv | | spasme musculare, durere musculoscheletică, dorsalgie, artralgie, durere la nivelul extremităților | creștere a concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei, anomalii de postură, rigiditate articulară, edeme articulare, slăbiciune musculară, cervicalgie, mialgie, dureri toracice musculo-scheletice | rabdomioliză | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | incontinență urinară, enurezis | polakiurie, retenție urinară, disurie | | |
| Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală | | | | sindrom de sevraj la nou-născut ^c | |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | | | disfuncție erectilă, tulburări de ejaculare, amenoree, tulburări menstruale ^d , ginecomastie, galactoree, disfuncție sexuală, mastodinie, disconfort la nivelul sânului, scurgeri vaginale | priapism ^c , întârziere a menstruației, angorjare a sânilor, creștere în volum a sânilor, secreții mamare | |
| | | edem ^d , pirexie, durere toracică, astenie, | edem facial, frisoane, creștere a temperaturii | hipotermie, scădere a temperaturii corporale, | |

| | | | | | |
|--|--|------------------------|--|--|--|
| | | fatigabilitate, durere | corporale, tulburări de mers, sete, disconfort toracic, stare generală de rău, indispoziție, disconfort, indolență, simptome asemănătoare gripei | senzație de răceală periferică, sindrom de întrerupere, indurație ^c | |
| Tulburări hepatobiliare | | | creștere a concentrației transaminazelor hepatice, creștere a concentrației gamma-glutamiltansferazei, creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice | icter | |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | | cădere | dureri asociate procedurilor utilizate | | |

^aHiperprolactinemia poate, în unele cazuri, să determine ginecomastie, tulburări menstruale, amenoree, galactoree.

^bÎn studii controlate placebo, diabetul zaharat s-a raportat la 0,18% dintre subiecții tratați cu risperidonă, comparativ cu o rată de 0,11% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența globală din toate studiile clinice a fost de 0,43% la toți subiecții tratați cu risperidonă.

^cNu s-a observat în studiile clinice cu risperidonă, dar s-a observat în experiența de după punerea pe piață a risperidonei.

^dPot apărea tulburări extrapiramidale: **parkinsonism** (hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, salivat în exces, rigiditate în roată dințată, bradikinezie, hipokinezie, facies tip mască, contracție musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian în repaus), **acatizie** (acatizie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, **diskinezie** (diskinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie. **Distonia** include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracturi musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizie a limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasm lingual și trismus. Trebuie remarcat faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome, care nu au în mod exclusiv origine extrapiramidală. **Insomniile** includ: insomnie inițială, insomnie medie. **Convulsiile** includ: convulsii de tip grand mal; **Tulburările menstruale** includ: menstruație neregulată, oligomenoree; **Edemele** includ: 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 cu administrare orală și injectabilă). Suplimentar față de reacțiile adverse descrise anterior, la utilizarea medicamentelor care conțin paliperidonă au fost raportate următoarele reacții adverse, care pot fi de așteptat să apară și la Risperidonă Medochemie.

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 vârfurilor.

Tromboembolism venos

În timpul utilizării medicamentelor antipsihotice, s-au raportat cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolism pulmonar și cazuri de tromboză venoasă profundă (frecvență necunoscută).

Creșterea ponderală

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 pentru risperidonă (18%) în comparație cu placebo (9%). Într-un grup de 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 risperidonă (2,5%) și placebo (2,4%) și a fost ușor mai mare decât la grupul activ de control (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 greutateii 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 grupurile speciale de pacienți

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

Pacienți vârstnici 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, este de așteptat ca tipurile de reacții adverse la copii, să fie similare cu cele 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, algii abdominale, amețelă, tuse, febră, tremor, diaree și enurezis.

Efectul tratamentului pe termen lung cu risperidonă asupra maturizării sexuale și înălțimii nu a fost studiat în mod adecvat (vezi pct. 4.4, subpct. „Copii și adolescenți“).

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 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 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 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 vârfulurilor a fost raportată în cazul unui supradozaj asociat de risperidonă și paroxetină.

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

Tratament

Stabiliți și mențineți căile aeriene permeabile și asigurați 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 nici un antidot specific pentru Risperidonă Medochemie. 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 cu 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 alpha₂-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.

Efecte farmacodinamice

Eficacitate clinică și siguranță

Schizofrenia

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 agresiunii 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 gravitate a 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 CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 și CYP 3A5. La o săptămână după administrarea orală a risperidonei, 70% din doză se excretă în urină și 14% în fecale. În urină, risperidona plus 9-hidroxi-risperidona 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.

Liniaritate / Non-liniaritate

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 la vârstnici, a arătat că, în medie, 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 cu 30% al fracțiunii active, cu efect antipsihotic. 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 nici un efect evident al genului, 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 în tractul genital masculin și feminin și la nivelul glandele 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 efectuat 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, maturizarea 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 perioada de adolescență (1,5 mg/zi), dar au fost observate efecte asupra oaselor lungi și maturizării sexuale la doze de 15 ori mai mari decât expunerea la om în perioada de adolescență.

Risperidona nu a fost genotoxică într-o baterie de teste. În studiile de carcinogenitate a risperidonei pe cale orală la șobolani și șoareci 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

Nucleu

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Hipromeloză 2910, 15 mPa·s
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu

Film

Hipromeloză. Dioxid de titan (E 171). Propilenglicol. Talc.
Excipienți suplimentari
2 mg: Opadry Portocaliu: galben amurg FCF (E 110)
4 mg: Opadry Verde: indigotină (E 132), galben de chinolină (E 104)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2 mg: blister PVC-PE-PVDC/Al cu 20, 50, 100 comprimate filmate
4 mg: blister PVC-PE-PVDC/Al cu 20, 50 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Street,
3011 Limassol, Cipru

8. NUMĂR(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2 mg: 3932/2011/01-02-03

4 mg: 3933/2011/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Noiembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024