

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZAFITRAL 1 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 1 mg ρισπεριδόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 2 mg βενζοϊκού οξέος.

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 650 mg σορβιτόλης.

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 0,11 mg νατρίου (υπό μορφή νατριούχου σακχαρίνης).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZAFITRAL ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Το ZAFITRAL ενδείκνυται για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων μέτριας ή μεγάλης σοβαρότητας στη διπολική διαταραχή.

Το ZAFITRAL ενδείκνυται για τη βραχυχρόνια θεραπεία (έως 6 εβδομάδες) της επίμονης επιθετικότητας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις και όταν υπάρχει κίνδυνος βλάβης για τον ίδιο τον ασθενή ή για άλλους.

Το ZAFITRAL ενδείκνυται για τη βραχυχρόνια συμπτωματική θεραπεία (έως 6 εβδομάδες) της επίμονης επιθετικότητας σε διαταραχές της διαγωγής σε παιδιά ηλικίας από 5 ετών και εφήβους με διανοητική λειτουργία κάτω του μέσου όρου ή με νοητική υστέρηση που έχουν διαγνωσθεί σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV, στους οποίους η σοβαρότητα των επιθετικών ή άλλων διασπαστικών συμπεριφορών απαιτούν φαρμακολογική θεραπεία. Η φαρμακολογική θεραπεία πρέπει να είναι αναπόσπαστο μέρος ενός γενικότερου θεραπευτικού προγράμματος, που περιλαμβάνει ψυχοκοινωνική και εκπαιδευτική παρέμβαση. Συνιστάται να συνταγογραφείται η ρισπεριδόνη από ιατρό εξειδικευμένο στην παιδική νευρολογία και στην ψυχιατρική παιδιών και εφήβων ή από ιατρούς που είναι πολύ εξοικειωμένοι με τη θεραπεία των διαταραχών διαγωγής σε παιδιά και εφήβους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σχιζοφρένεια

Ενήλικες

Το ZAFITRAL μπορεί να χορηγείται μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα.

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινήσουν με 2 mg/ημέρα ρισπεριδόνης. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί τη δεύτερη ημέρα σε 4 mg. Κατόπιν, αν χρειασθεί, η δοσολογία μπορεί να διατηρηθεί αμετάβλητη ή να εξατομικευθεί περαιτέρω. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν από ημερήσιες δόσεις μεταξύ 4 και 6 mg. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι κατάλληλη μία βραδύτερη φάση τιτλοδότησης και μία χαμηλότερη δόση έναρξης και συντήρησης.

Δόσεις άνω των 10 mg/ημέρα δεν έχουν καταδείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα από χαμηλότερες δόσεις και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων. Η ασφάλεια δόσεων άνω των 16 mg/ημέρα δεν έχει εκτιμηθεί και επομένως δεν συνιστώνται.

Ηλικιωμένοι

Συνιστάται δόση έναρξης των 0,5 mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5 mg δύο φορές την ημέρα, στα 1 έως 2 mg, δύο φορές την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση της ρισπεριδόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με σχιζοφρένεια δεν συνιστάται λόγω έλλειψης δεδομένων για την αποτελεσματικότητα.

Επεισόδια μανίας σε διπολική διαταραχή

Ενήλικες

Το ZAFITRAL πρέπει να χορηγείται με πρόγραμμα μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας με 2 mg ρισπεριδόνης. Προσαρμογές στη δοσολογία, εάν ενδείκνυνται, πρέπει να γίνονται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 24 ωρών και με αυξήσεις στη δοσολογία κατά 1 mg ανά ημέρα. Η ρισπεριδόνη μπορεί να χορηγηθεί σε ευέλικτες δόσεις σε ένα εύρος από 1 έως 6 mg ανά ημέρα προκειμένου να βελτιστοποιηθεί το επίπεδο αποτελεσματικότητας και ανοχής του κάθε ασθενή. Ημερήσιες δόσεις άνω των 6 mg ρισπεριδόνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με επεισόδια μανίας.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχής χρήση του ZAFITRAL πρέπει να εκτιμάται και να δικαιολογείται σε τακτική βάση.

Ηλικιωμένοι

Συνιστάται δόση έναρξης των 0,5 mg δύο φορές την ημέρα. Η δοσολογία αυτή μπορεί προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5 mg δύο φορές την ημέρα έως τα 1 με 2 mg δύο φορές την ημέρα. Καθώς είναι περιορισμένη η κλινική εμπειρία σε ηλικιωμένους, η χορήγηση πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση της ρισπεριδόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με διπολική μανία δεν συνιστάται λόγω έλλειψης δεδομένων για την αποτελεσματικότητα.

Επίμονη επιθετικότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer

Συνιστάται μία δόση έναρξης 0,25 mg πόσιμο διαλύματος δύο φορές την ημέρα. Το πόσιμο διάλυμα είναι η συνιστώμενη φαρμακοτεχνική μορφή για τη χορήγηση 0,25 mg. Αυτή η δοσολογία, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25 mg δύο φορές την ημέρα, όχι συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5 mg δύο φορές την ημέρα. Μερικοί ασθενείς, παρόλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από δόσεις έως και 1 mg δύο φορές την ημέρα.

Το ZAFITRAL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από 6 εβδομάδες σε ασθενείς με επίμονη επιθετικότητα στην άνοια τύπου Alzheimer. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς

πρέπει να εκτιμώνται συχνά και τακτικά και να επαναξιολογείται η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

Διαταραχές διαγωγής

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 5 έως 18 ετών

Για άτομα ≥ 50 kg, συνιστάται μία δόση έναρξης των 0,5 mg μία φορά την ημέρα. Αυτή η δοσολογία, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5 mg μία φορά την ημέρα, όχι συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 1 mg, μία φορά την ημέρα. Μερικοί ασθενείς, παρόλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,5 mg μία φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν 1,5 mg μία φορά την ημέρα. Για άτομα < 50 kg, συνιστάται μία δόση έναρξης 0,25 mg πόσιμου διαλύματος μία φορά την ημέρα. Το πόσιμο διάλυμα είναι η συνιστώμενη φαρμακοτεχνική μορφή για τη χορήγηση 0,25 mg. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25 mg μία φορά την ημέρα, όχι συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5 mg μία φορά την ημέρα. Μερικοί ασθενείς, παρόλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,25 mg μία φορά την ημέρα, ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν 0,75 mg πόσιμου διαλύματος μία φορά την ημέρα. Το πόσιμο διάλυμα είναι η συνιστώμενη φαρμακοτεχνική μορφή για τη χορήγηση 0,75 mg.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχής χρήση του ZAFITRAL πρέπει να εκτιμάται και να δικαιολογείται σε τακτική βάση.

Το ZAFITRAL δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών με αυτή τη διαταραχή.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν μικρότερη ικανότητα απομάκρυνσης του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος από τους ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας έχουν αυξήσεις της συγκέντρωσης του ελεύθερου κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα.

Ανεξάρτητα από την ένδειξη, η δόση έναρξης και οι ακόλουθες δόσεις πρέπει να μειωθούν κατά το ήμισυ και η τιτλοδότηση της δόσης πρέπει να είναι πιο αργή για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Το ZAFITRAL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Τρόπος χορήγησης

Το ZAFITRAL προορίζεται για από στόματος χρήση. Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση του ZAFITRAL.

Κατά τη διακοπή, συνιστάται βαθμιαία απόσυρση. Έχουν περιγραφεί πολύ σπάνια οξέα συμπτώματα απόσυρσης συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου, εφίδρωσης και αϋπνίας, ύστερα από την απότομη διακοπή υψηλών δόσεων αντιψυχωσικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.8). Μπορεί επίσης να παρουσιασθούν υποτροπιάζοντα ψυχωσικά συμπτώματα και έχει αναφερθεί η εμφάνιση διαταραχών ακούσιων κινήσεων (όπως ακαθησία, δυστονία και δυσκινησία).

Αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά.

Όταν είναι ιατρικώς ενδεδειγμένο, συνιστάται βαθμιαία διακοπή της προηγούμενης θεραπείας κατά την έναρξη της θεραπείας με ZAFITRAL. Επίσης, εάν είναι ιατρικώς ενδεδειγμένο, όταν μετατάσσονται ασθενείς από μακράς διάρκειας (depot) αντιψυχωσικά, να γίνεται η έναρξη της θεραπείας με ZAFITRAL στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης ένεσης. Η ανάγκη για συνέχιση

υφιστάμενων αντι-Παρκινσονικών φαρμάκων πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένα άτομα με άνοια

Σε μία μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με άτυπα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που ακολούθησαν θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά παρουσίασαν μία αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με από του στόματος ρισπεριδόνη σε αυτόν τον πληθυσμό, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 4,0% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με το 3,1% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio – 95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 1,21 (0,7;2,1). Η μέση ηλικία (εύρος) των ασθενών που απεβίωσαν ήταν 86 έτη (εύρος 67-100). Δεδομένα από δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι τα ηλικιωμένα άτομα με άνοια που λαμβάνουν θεραπεία με συμβατικά αντιψυχωσικά έχουν επίσης μικρό αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τα άτομα που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να δοθεί μία σαφής εκτίμηση του ακριβούς μεγέθους του κινδύνου και τα αίτια του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστά. Δεν είναι γνωστή η έκταση στην οποία τα ευρήματα της αυξημένης θνησιμότητας σε μελέτες παρατήρησης μπορούν να αποδοθούν στο αντιψυχωσικό φάρμακο, σε αντίθεση με ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών.

Ταυτόχρονη χρήση με φουροσεμίδη

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές της ρισπεριδόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουροσεμίδη μαζί με ρισπεριδόνη (7,3%, μέση ηλικία 89 έτη, εύρος 75-97 έτη) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία μόνο με ρισπεριδόνη (3,1%, μέση ηλικία 84 έτη, εύρος 70-96 έτη) ή μόνο με φουροσεμίδη (4,1%, μέση ηλικία 80 έτη, εύρος 67-90 έτη). Η αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουροσεμίδη μαζί με ρισπεριδόνη παρατηρήθηκε σε δύο από τις τέσσερις κλινικές δοκιμές. Ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης με άλλα διουρητικά (κυρίως θειαζιδικά διουρητικά που χρησιμοποιούνται σε μικρές δόσεις) δεν σχετίστηκε με παρόμοια ευρήματα.

Δεν έχει αναγνωρισθεί κανένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί αυτό το εύρημα και δεν παρατηρήθηκε κοινό αίτιο θανάτου. Παρόλα αυτά, πρέπει να δίδεται προσοχή και οι κίνδυνοι και τα οφέλη αυτού του συνδυασμού ή της συγχορήγησης άλλων ισχυρών διουρητικών πρέπει να εξετάζονται πριν από την απόφαση χρήσης τους. Δεν εμφανίστηκε αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν άλλα διουρητικά ως συγχορηγούμενα φάρμακα μαζί με τη ρισπεριδόνη. Ανεξαρτήτως θεραπείας, η αφυδάτωση ήταν ένας γενικός παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας και για το λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται προσεκτικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου

Κατά προσέγγιση τριπλάσια αύξηση του κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό με άνοια με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα (pooled data) από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ρισπεριδόνη σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς (ηλικίας > 65 ετών) με άνοια, έδειξαν ότι τα ανεπιθύμητα συμβάματα από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου (σοβαρές και όχι σοβαρές, μαζί) παρουσιάστηκαν στο

3,3% (33/1.009) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και στο 1,2% (8/712) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio – 95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 2,96 (1,34-7,50). Ο μηχανισμός για τον αυξημένο αυτό κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Το ZAFITRAL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ο κίνδυνος για ανεπιθύμητα συμβάματα από διαταραχές αγγείων του εγκεφάλου ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με μικτού ή αγγειακού τύπου άνοια σε σύγκριση με την άνοια τύπου Alzheimer. Συνεπώς, οι ασθενείς με άλλους τύπους άνοιας εκτός από Alzheimer δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ρισπεριδόνη.

Συνιστάται στους ιατρούς να αξιολογούν τους κινδύνους και τα οφέλη από τη χρήση του ZAFITRAL σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο προδιάθεσης για εγκεφαλικό επεισόδιο σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή στους ασθενείς και στους φροντιστές τους να αναφέρουν αμέσως σημεία και συμπτώματα πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου, όπως αιφνίδια αδυναμία ή αιμωδία στο πρόσωπο, στα χέρια ή στα πόδια και προβλήματα στο λόγο και στην όραση. Πρέπει να εξετασθούν χωρίς καθυστέρηση όλες οι εναλλακτικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης και της διακοπής της ρισπεριδόνης.

Το ZAFITRAL πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο βραχυχρόνια για επίμονη επιθετικότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer προκειμένου να συμπληρώσει μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις οι οποίες είχαν περιορισμένη ή καθόλου αποτελεσματικότητα και όταν υπάρχει δυνητικός κίνδυνος βλάβης για τον ίδιο τον ασθενή ή για άλλους.

Οι ασθενείς πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά και να επανεκτιμάται η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση

Εξαιτίας της δράσης αποκλεισμού της ρισπεριδόνης στους α-υποδοχείς, μπορεί να εμφανισθεί (ορθοστατική) υπόταση, ειδικά κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης. Κλινικώς σημαντική υπόταση έχει παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος με τη σύγχρονη χρήση ρισπεριδόνης και αντιυπερτασικής θεραπείας. Το ZAFITRAL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας, αφυδάτωση, ελαττωμένο όγκο αίματος ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο) και η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται σταδιακά όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης εάν εμφανισθεί υπόταση.

Λευκοπενία, ουδετεροπενία, και ακοκκιοκυτταραιμία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας με αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης. Ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί πολύ σπάνια (<1/10.000 ασθενείς) κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικού χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) ή φαρμακογενούς λευκοπενίας/ουδετεροπενίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της διακοπής του ZAFITRAL μόλις παρατηρηθεί το πρώτο σημείο κλινικά σημαντικής μείωσης του WBC απουσία άλλων αιτιολογικών παραγόντων.

Ασθενείς με κλινικά σημαντική ουδετεροπενία πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για πυρετό ή άλλα

συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης και να θεραπεύονται κατάλληλα εάν παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα ή σημεία. Ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 1 \times 10^9/l$) πρέπει να διακόπτουν το ZAFITRAL και να παρακολουθούν τον WBC τους μέχρι να αποκατασταθεί.

Βραδυκινησία/εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ακούσιες, ρυθμικές κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Η έναρξη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων αποτελεί παράγοντα κινδύνου για βραδυκινησία. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ψυχοδιεγερτικά (π.χ. μεθυλφαινιδάτη) και ρισπεριδόνη, καθώς εξωπυραμιδικά συμπτώματα μπορεί να προκύψουν κατά την προσαρμογή του ενός ή και των δύο φαρμάκων. Συνιστάται σταδιακή διακοπή της θεραπείας με διεγερτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS)

Το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης του ορού, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα αντιψυχωσικά. Επιπρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύολυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να διακοπούν όλα τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου του ZAFITRAL.

Νόσος του Πάρκινσον και άνοια με σωματία Lewy

Οι ιατροί πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των ωφελειών όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου του ZAFITRAL, σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ή άνοια με σωματία Lewy (DLB). Η νόσος του Πάρκινσον μπορεί να επιδεινωθεί με τη ρισπεριδόνη. Και οι δύο ομάδες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου, καθώς και να εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά φάρμακα. Οι ασθενείς αυτοί εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν, επιπλέον των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, σύγχυση, θόλωση της συνείδησης, αστάθεια θέσης του σώματος με συχνές πτώσεις.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης και παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρισπεριδόνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγουμένως αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί συσχέτιση με κετοξέωση και σπάνια με διαβητικό κόμα. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε άτυπους αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ZAFITRAL, πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης.

Αύξηση σωματικού βάρους

Έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση σωματικού βάρους με τη χρήση της ρισπεριδόνης. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Υπερπρολακτιναιμία

Η υπερπρολακτιναιμία είναι μια συχνή παρενέργεια της θεραπείας με ρισπεριδόνη. Η αξιολόγηση των επιπέδων της προλακτίνης στο πλάσμα του αίματος συνιστάται σε ασθενείς με ενδείξεις πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την προλακτίνη (π.χ. γυναικομαστία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ανωορρηξία, διαταραχή γονιμότητας, μειωμένη λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία, γαλακτόρροια).

Μελέτες ιστικής καλλιέργειας υποδεικνύουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη στους όγκους των ανθρώπινων μαστών μπορεί να διεγείρεται από την προλακτίνη. Αν και μέχρι στιγμής δεν έχει καταδειχθεί σαφής συσχετισμός με τη χορήγηση αντιψυχωσικών σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σχετικό ιατρικό ιστορικό. Το ZAFITRAL πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερπρολακτιναιμία και σε ασθενείς με όγκους πιθανώς εξαρτώμενους από την προλακτίνη.

Παράταση του διαστήματος QT

Η παράταση του διαστήματος QT έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η ρισπεριδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, βραδυκαρδία ή με διαταραχές των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία), καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμογόνων επιδράσεων και κατά τη συνδυασμένη χρήση με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Επιληπτικοί σπασμοί

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

Πριαπισμός

Μπορεί να εμφανισθεί πριαπισμός με τη θεραπεία με ZAFITRAL, εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης του στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η παρεμβολή στην ικανότητα του σώματος να ελαττώνει την κεντρική του θερμοκρασία έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά φάρμακα. Συνιστάται η κατάλληλη φροντίδα όταν συνταγογραφείται το ZAFITRAL σε ασθενείς που θα εμπλακούν σε καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. πολύ έντονη σωματική άσκηση, έκθεση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, συγχορήγηση θεραπειών με αντιχολινεργική δράση ή αφυδάτωση.

Αντιεμετική δράση

Σε προκλινικές μελέτες με ρισπεριδόνη παρατηρήθηκε αντιεμετική δράση. Αυτή η δράση, εάν εμφανιστεί σε ανθρώπους, είναι πιθανό να καλύψει τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ορισμένα φάρμακα ή καταστάσεων όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και οι όγκοι του εγκεφάλου.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν μειωμένη ικανότητα να απεκκρίνουν το ενεργό

αντιψυχωσικό κλάσμα σε σχέση με τους ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις του ελεύθερου κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) με αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, πρέπει να εντοπίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZAFITRAL και πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Διεγχειρητικό σύνδρομο χαλαρής ίριδας

Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας (IFIS) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων καταρράκτη σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα με ανταγωνιστική δράση στους άλφα 1α αδρενεργικούς υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το IFIS ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο οφθαλμικών επιπλοκών τόσο κατά τη διάρκεια της επέμβασης όσο και μετά από αυτή. Πριν από την επέμβαση θα πρέπει να αναφέρεται στο χειρουργό οφθαλμίατρο εάν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος ή έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν φάρμακα με ανταγωνιστική δράση στους άλφα 1α αδρενεργικούς υποδοχείς. Το δυνητικό όφελος από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς των άλφα 1α αδρενεργικών υποδοχέων πριν από τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί και πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου από τη διακοπή της αντιψυχωσικής θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πριν συνταγογραφηθεί ρισπεριδόνη σε ένα παιδί ή έναν έφηβο με διαταραχή διαγωγής, πρέπει να γίνει πλήρης αξιολόγηση για τα σωματικά και τα κοινωνικά αίτια της επιθετικής συμπεριφοράς, όπως ο πόνος ή οι ακατάλληλες απαιτήσεις από το περιβάλλον.

Οι κατασταλτικές επιδράσεις της ρισπεριδόνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά στον πληθυσμό αυτό, λόγω των πιθανών επιπτώσεων στην ικανότητα μάθησης. Η αλλαγή στην ώρα χορήγησης της ρισπεριδόνης θα μπορούσε να βελτιώσει την επίδραση της καταστολής στις δραστηριότητες των παιδιών και των εφήβων που απαιτούν προσοχή.

Η ρισπεριδόνη έχει συσχετισθεί με μέσες αυξήσεις του σωματικού βάρους και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Συνιστάται η μέτρηση της αρχικής τιμής του βάρους πριν τη θεραπεία και ο τακτικός έλεγχος του βάρους. Οι μεταβολές στο ύψος σε μακροχρόνιες ανοικτές μελέτες επέκτασης ήταν εντός των αναμενόμενων ανάλογα με την ηλικία προτύπων. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με ρισπεριδόνη στη σεξουαλική ωρίμανση και το ύψος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Λόγω των δυνητικών επιδράσεων της παρατεταμένης υπερπρολακτιναιμίας στην ανάπτυξη και στη σεξουαλική ωρίμανση σε παιδιά και εφήβους, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τακτικής κλινικής αξιολόγησης της ενδοκρινολογικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων του ύψους, του βάρους, της σεξουαλικής ωρίμανσης, της παρακολούθησης της έμμηνης λειτουργίας και άλλων επιδράσεων που πιθανά να σχετίζονται με την προλακτίνη.

Τα αποτελέσματα από μια μικρή μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έδειξαν ότι τα εκτεθειμένα άτομα σε ρισπεριδόνη ηλικίας 8-16 ετών ήταν κατά μέσο όρο περίπου 3,0 έως 4,8 cm ψηλότερα από όσους έλαβαν άλλα άτομα αντιψυχωσικά φάρμακα. Η μελέτη αυτή δεν ήταν επαρκής για να προσδιοριστεί εάν η έκθεση σε ρισπεριδόνη είχε οποιαδήποτε επίπτωση στο τελικό ενήλικο ύψος ή εάν το αποτέλεσμα οφείλεται στην άμεση επίδραση της ρισπεριδόνης στην ανάπτυξη των οστών ή στην επίδραση της ίδιας της υποκείμενης νόσου στην ανάπτυξη των οστών ή ήταν

αποτελεσμα καλύτερου ελέγχου της υποκείμενης νόσου καταλήγοντας σε αύξηση της γραμμικής ανάπτυξης.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με ρισπεριδόνη πρέπει να διενεργείται, επίσης, τακτικός έλεγχος για εξωπυραμδικά συμπτώματα και άλλες διαταραχές της κίνησης.

Για τις ειδικές δοσολογικές συστάσεις σε παιδιά και εφήβους βλέπε Παράγραφο 4.2.

Έκδοχα

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει βενζοϊκό οξύ (E 210). Αύξηση της χολερυθρίνης λόγω της εκτόπισής της από την αλβουμίνη μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο στα νεογνά, το οποίο μπορεί να εξελιχθεί σε πυρηνικό (μη συζευγμένη απόθεση χολερυθρίνης στον ιστό του εγκεφάλου).

Αυτό το φάρμακο περιέχει σορβιτόλη. Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου (υπό μορφή νατριούχου σακχαρίνης) σε κάθε 1 ml πόσιμου διαλύματος. Μπορεί να θεωρηθεί «ελεύθερο νατρίου» φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη φαρμακοδυναμική

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Όπως συμβαίνει και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται η ρισπεριδόνη με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, προπαφαινόνη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. αμιτρυπτιλίνη), τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. μαπροτιλίνη), ορισμένα αντισταμινικά, άλλα αντιψυχωσικά, ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. κινίνη και μεφλοκίνη) και με φάρμακα που προκαλούν διαταραχές στους ηλεκτρολύτες (υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαίμια), βραδυκαρδία ή με εκείνα που αναστέλλουν τον ηπατικό μεταβολισμό της ρισπεριδόνης. Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός και όχι πλήρης.

Κεντρικής δράσης φάρμακα και αλκοόλ

Η ρισπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν κεντρικά, συμπεριλαμβανομένης ιδίως της αλκοόλης, των οπιοειδών, των αντισταμινικών και των βενζοδιαζεπινών, λόγω αυξημένου κινδύνου καταστολής.

Αγωνιστές της λεβοντόπα και της ντοπαμίνης

Η ρισπεριδόνη μπορεί να ανταγωνιστεί τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Εάν αυτός ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, ιδίως σε τελικά στάδια της νόσου του Parkinson, πρέπει να συνταγογραφείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του κάθε φαρμάκου.

Φάρμακα με υποτασική επίδραση

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχει παρατηρηθεί κλινικώς σημαντική υπόταση με ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης και αντιυπερτασικής θεραπείας.

Ψυχοδιεγερτικά

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

Παλιπεριδόνη

Η ταυτόχρονη χρήση της από στόματος ρισπεριδόνης με παλιπεριδόνη δεν συνιστάται καθώς η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης και ο συνδυασμός των δύο ενδέχεται να οδηγήσει σε προσθετική έκθεση στο ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη φαρμακοκινητική

Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση του ZAFITRAL.

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A4. Αμφότερες η ρισπεριδόνη και ο δραστηκός μεταβολίτης 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη είναι υποστρώματα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr). Οι ουσίες που τροποποιούν τη δράση του CYP2D6 ή οι ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά ή επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr, ενδέχεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.

Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6

Η συγχορήγηση της ρισπεριδόνης με ισχυρό αναστολέα του CYP2D6 ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Υψηλότερες δόσεις ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης (π.χ. παροξετίνη, βλέπε στη συνέχεια). Αναμένεται ότι άλλοι αναστολείς του CYP2D6, όπως η κινιδίνη, ενδέχεται να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα με παρόμοιο τρόπο. Κατά την έναρξη ή διακοπή ταυτόχρονης θεραπείας με παροξετίνη, κινιδίνη ή άλλο ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, ειδικά σε υψηλότερες δόσεις, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση του ZAFITRAL.

Αναστολείς του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr

Η συγχορήγηση της ρισπεριδόνης με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr ενδέχεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα. Κατά την έναρξη ή διακοπή ταυτόχρονης θεραπείας με ιτρακοναζόλη ή άλλο ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση του ZAFITRAL.

Επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr

Η συγχορήγηση της ρισπεριδόνης με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα. Κατά την έναρξη ή διακοπή ταυτόχρονης θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή άλλο ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 και/ή της Ρ-gr, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση του ZAFITRAL. Οι επαγωγείς του CYP3A4 ασκούν την επίδρασή τους με χρονοεξαρτώμενο τρόπο και ενδέχεται να χρειαστούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί μέγιστη επίδραση μετά από την εισαγωγή. Αντίστροφα, κατά τη διακοπή, για την επαγωγή του CYP3A4 ενδέχεται να χρειαστούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες μέχρι να μειωθεί.

Φάρμακα με υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών

Όταν η ρισπεριδόνη λαμβάνεται μαζί με φάρμακα με υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών, δεν υπάρχει κλινικά σχετική εκτόπιση εκάστου των φαρμάκων από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Κατά τη χρήση συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, θα πρέπει να συμβουλευέστε την αντίστοιχη επισήμανση για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού και την πιθανή ανάγκη προσαρμογής της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η σχετικότητα των

αποτελεσμάτων από αυτές τις μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστη.

Η συνδυασμένη χρήση ψυχοδιεγερτικών (π.χ. μεθυλφαινιδάτης) με ρισπεριδόνη σε παιδιά και εφήβους δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης.

Παραδείγματα

Παραδείγματα φαρμάκων που ενδέχεται δυνητικά να αλληλεπιδράσουν ή τα οποία δείχθηκε ότι δεν αλληλεπιδρούν με τη ρισπεριδόνη αναφέρονται στη συνέχεια:

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης

Αντιβακτηριακά:

- Η ερυθρομυκίνη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της P-gr, δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.
- Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και επαγωγέας της P-gr, μείωσε τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα.

Αντιχολινεστεράσες:

- Η δονεπεξίλη και η γκαλανταμίνη, αμφότερα υποστρώματα των CYP2D6 και CYP3A4, δεν παρουσιάζουν κλινικώς σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

Αντιεπιληπτικά

- Η καρβαμαζεπίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και επαγωγέας της P-gr, έχει δείξει ότι ελαττώνει τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με π.χ. με φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη οι οποίες επίσης επάγουν το ηπατικό ένζυμο CYP3A4, καθώς και την P-γλυκοπρωτεΐνη.
- Η τοπιραμάτη ελάττωσε μετρίως τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης, αλλά όχι αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Επομένως, αυτή η αλληλεπίδραση είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

Αντιμυκητιασικά:

- Η ιτρακοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της P-gr, στη δόση των 200 mg/ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα κατά περίπου 70%, σε δόσεις ρισπεριδόνης από 2 έως 8 mg/ημέρα.
- Η κετοκοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της P-gr, σε δόση 200 mg/ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα και μείωσε τις συγκεντρώσεις της 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνης στο πλάσμα.

Αντιψυχωσικά:

- Οι φαινοθειαζίνες ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης αλλά όχι αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα.

Αντιϊικά:

- Αναστολείς πρωτεάσης: Δεν διατίθενται επίσημα δεδομένα μελέτης. Ωστόσο, καθώς η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και ασθενής αναστολέας του CYP2D6, η ριτοναβίρη και οι ενισχυμένοι με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης δυνητικά αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.

Βήτα αναστολείς:

- Ορισμένοι β-αναστολείς μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι αυτές ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου:

- Η βεραπαμίλη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας της P-gr, αυξάνει τη συγκέντρωση της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα.

Φάρμακα για το γαστρεντερικό:

- Ανταγωνιστές του H₂-υποδοχέα: Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη, αμφότεροι ασθενείς αναστολείς των CYP2D6 και CYP3A4, αύξησαν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης αλλά

μόνο οριακά αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

SSRI και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά:

- Η φλουοξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αυξάνει τη συγκέντρωση της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.
- Η παροξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά, σε δόσεις έως και 20 mg/ημέρα, αυξάνει σε μικρότερο βαθμό αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Ωστόσο, οι υψηλότερες δόσεις παροξετίνης ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.
- Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα αλλά όχι αυτές του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Η αμιτριπυλίνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.
- Η σερτραλίνη, ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και η φλουβοξαμίνη, ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4, σε δόσεις έως και 100 mg/ημέρα δεν σχετίζονται με κλινικά σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης. Ωστόσο, δόσεις υψηλότερες των 100 mg/ημέρα σερτραλίνης ή φλουβοξαμίνης ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης.

Επίδραση της ρισπεριδόνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Αντιεπιληπτικά:

- Η ρισπεριδόνη δεν επιδεικνύει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού ή της τοπιραμάτης.

Αντιψυχωσικά:

- Η αριπιπραζόλη, ένα υπόστρωμα των CYP2D6 και CYP3A4: Τα δισκία ή οι ενέσεις ρισπεριδόνης δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του αθροίσματος της αριπιπραζόλης και του ενεργού μεταβολίτη της, της δεϋδροαριπιπραζόλης.

Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας:

- Η ρισπεριδόνη δεν επιδεικνύει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

Λίθιο:

- Η ρισπεριδόνη δεν επιδεικνύει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του λιθίου.

Ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης με φουροσεμίδη

- Βλέπε παράγραφο 4.4 αναφορικά με την αυξημένη θνητότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια που λαμβάνουν ταυτόχρονα φουροσεμίδη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρισπεριδόνης σε έγκυες γυναίκες. Η ρισπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, αλλά έχουν παρουσιασθεί άλλες μορφές τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Νεογνά που εκτέθηκαν σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένου της ρισπεριδόνης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης κινδυνεύουν να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων εξωπραμιδικών συμπτωμάτων και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπερτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογνήματα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Το ZAFITRAL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν απαιτείται διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτή δεν πρέπει να γίνει

απότομα.

Θηλασμός

Σε μελέτες σε ζώα, η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξύ-ρισπεριδόνη απεκκρίνονται στο γάλα. Έχει καταδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξύ-ρισπεριδόνη απεκκρίνονται, επίσης, στο μητρικό γάλα του ανθρώπου σε μικρές ποσότητες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη που θηλάζουν. Επομένως, το όφελος του θηλασμού πρέπει να εκτιμάται έναντι των δυνητικών κινδύνων για το παιδί.

Γονιμότητα

Όπως και άλλα φάρμακα που ανταγωνίζονται τον υποδοχέα ντοπαμίνης D₂, η ρισπεριδόνη αυξάνει τα επίπεδα της προλακτίνης. Η υπερπρολακτιναιμία μπορεί να καταστείλει την GnRH στον υποθάλαμο, οδηγώντας σε μειωμένη έκκριση γοναδοτροπίνης από την υπόφυση. Αυτό στη συνέχεια μπορεί να αναστείλει την αναπαραγωγική λειτουργία επηρεάζοντας τη στεροειδογένεση των γονάδων τόσο σε θήλειες όσο και σε άρρενες ασθενείς.

Δεν έχουν παρατηρηθεί σχετικές επιδράσεις σε μη κλινικές δοκιμές.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ZAFITRAL μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, εξαιτίας των πιθανών επιδράσεων στο νευρικό σύστημα και στην όραση (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανήματα, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα $\geq 10\%$) είναι: Παρκινσονισμός, καταστολή/υπνηλία, κεφαλαλγία και αϋπνία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ως δόσοεξαρτώμενες συμπεριελάμβαναν παρκινσονισμό και ακαθυσία.

Ακολουθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία με τη ρισπεριδόνη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ανά κατηγορία συχνότητας όπως εκτιμήθηκαν από τις κλινικές μελέτες του προϊόντος αναφοράς. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες				
	Συχνότητα				
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρινοκολπίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ωτός, γρίπη	λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, κυστίτιδα, λοίμωξη του οφθαλμού, αμυγδαλίτιδα, ονυχομυκητίαση, κυτταρίτιδα, εντοπισμένη λοίμωξη, ιογενής λοίμωξη,	λοίμωξη	

			ακαροδερματίτιδα		
Αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές του λεμφικού συστήματος			ουδετεροπενία, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης, αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων	ακοκκιοκυτταραιμία ^γ	
Διαταραχές του ανοσιακού συστήματος			υπερευαισθησία	αναφυλακτική αντίδραση ^γ	
Ενδοκρινικές διαταραχές		υπερπρολακτιναιμία ^α		απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, υπάρχει γλυκόζη στα ούρα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		αύξηση σωματικού βάρους, αύξηση της όρεξης, μείωση της όρεξης	σακχαρώδης διαβήτης ^β , υπεργλυκαιμία, πολυδιψία, μείωση σωματικού βάρους, ανορεξία, αυξημένη χοληστερόλη αίματος	δηλητηρίαση με νερό ^γ , υπογλυκαιμία, υπερινσουλιναίμια ^γ , αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος	διαβητική κετοξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία ^δ	διαταραχή του ύπνου, διέγερση, κατάθλιψη, άγχος	μανία, συγχυτική κατάσταση, μειωμένη γενετήσια ορμή, νευρική εφιάλτης	κατατονία, υπνοβασία, σχετιζόμενη με τον ύπνο διαταραχή πρόσληψης τροφής, αμβλύ συναίσθημα, ανοργασμία	
Διαταραχές νευρικού συστήματος	καταστολή/υπνηλία, παρκινσονισμός ^δ , κεφαλαλγία	ακαθησία ^δ , δυστονία ^δ , ζάλη, δυσκινησία ^δ , τρόμος	βραδυκινησία, εγκεφαλική ισχαιμία, έλλειψη αντίδρασης σε ερεθίσματα, απώλεια συνείδησης, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σπασμός ^δ , συγκοπή, ψυχοκινητική υπερδιέγερση, διαταραχή ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, ζάλη θέσης, διαταραχή στην προσοχή, δυσαρθρία, δυσγευσία, υπαισθησία, παραισθησία	κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, διαβητικό κώμα, τρόμος κεφαλής	
Οφθαλμικές διαταραχές		θαμπή όραση, επιπεφυκίτιδα	φωτοφοβία, ξηροφθαλμία, αυξημένη δακρύρροια, υπεραίμια του οφθαλμού	γλαύκωμα, διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού, συστροφή του οφθαλμικού βολβού, εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου,	

				σύνδρομο χαλαρής ίριδας (διεγχειρητικό) ^γ	
Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου			ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, διαταραχή αγωγιμότητας, ηλεκτροκαρδιογράφημα παρατεταμένο διάστημα QT, βραδυκαρδία, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών	φλεβοκομβική αρρυθμία	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη	πνευμονική εμβολή, φλεβική θρόμβωση	
Διαταραχές των αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		δύσπνοια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, επίσταξη, ρινική συμφόρηση	πνευμονία από εισρόφιση, πνευμονική συμφόρηση, αναπνευστικής οδού, συριγμός, δυσφωνία, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος	σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, υπεραερισμός	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, οδονταλγία	ακράτεια κοπράνων, κόπρωμα, γαστρεντερίτιδα, δυσφαγία, μετεωρισμός	παγκρεατίτιδα, εντερική απόφραξη, διογκωμένη γλώσσα, χειλίτιδα	ειλεός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα, ερύθημα	κνίδωση, κνησμός, αλωπεκία, υπερκεράτωση, έκζεμα, ξηροδερμία, ερύθημα, δυσχρωματισμός δέρματος, ακμή, σμηγματογενής δερματίτιδα, διαταραχή δέρματος, βλάβη δέρματος	φαρμακευτικό εξάνθημα, πιτυρίδα	αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, αρθραλγία	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μη φυσιολογική στάση σώματος, δυσκαμψία άρθρωσης, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία	ραβδομυόλυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		ακράτεια ούρων	πολλακιουρία, κατακράτηση ούρων, δυσουρία		
Καταστάσεις της κήσης, της λοχείας και της				σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των	

περιγεννητικής περιόδου				νεογνών ^γ	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και μαστού			στυτική δυσλειτουργία, διαταραχή εκσπερμάτισης, αμηνόρροια, διαταραχές εμμήνου ρύσης ^δ , γυναικομαστία, γαλακτόρροια, σεξουαλική δυσλειτουργία, μαστοδυνία, δυσανεξία μαστού, κολπικό έκκριμα	πριαπισμός ^γ , καθυστερημένη έμμηνος ρύση, συμφορητική διόγκωση μαστού, διόγκωση μαστού, έκκριση μαστού	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα ^δ , πυρεξία, θωρακικό άλγος, εξασθένιση, κόπωση, άλγος	οίδημα προσώπου, ρίγη, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μη φυσιολογικό βάδισμα, δίψα, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, μη φυσιολογική αίσθηση, δυσφορία	υποθερμία, μειωμένη θερμοκρασία σώματος, περιφερική ψυχρότητα, σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, σκλήρυνση ^γ	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα	ίκτηρος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		πτώση	άλγος από ιατρική πράξη		

^α Η υπερπρολακτιναιμία μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσει σε γυναικομαστία, διαταραχές της έμμηνου ρύσεως, αμηνόρροια, ανωορρηξία, γαλακτόρροια, διαταραχή γονιμότητας, μειωμένη λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία.

^β Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης στο 0,18% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με ποσοστό 0,11% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συνολική επίπτωση από όλες τις κλινικές δοκιμές ήταν 0,43% σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη.

^γ Δεν παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με το προϊόν αναφοράς, αλλά παρατηρήθηκε σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία με ρισπεριδόνη.

^δ Μπορεί να συμβεί εξωπυραμидική διαταραχή. **Παρκινσονισμός** (υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελετική δυσκαμψία, παρκινσονισμός, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σημείο οδοντωτού τροχού, βραδυκινησία, υποκινησία, καθηλωμένο προσωπείο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα και μη φυσιολογικό μεσόφρυο αντανακλαστικό), **ακαθησία** (ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία και σύνδρομο ανήσυχων ποδών), τρόμος, **δυσκινησία** (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χορειοαθέτωση, αθέτωση και μυόκλωνο), δυστονία. Η **δυστονία** περιλαμβάνει δυστονία, υπερτονία, ραιβόκρανο, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκή σύσπαση, βλεφαρόσπασμο, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, παράλυση γλώσσας, σπασμό προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονο, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονο, σπασμό της γλώσσας και τρισμό. Πρέπει να σημειωθεί ότι έχει περιληφθεί ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων, τα οποία δεν έχουν απαραίτητα εξωπυραμидική προέλευση. Η **αϋπνία** περιλαμβάνει: αρχική αϋπνία, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου. Ο **σπασμός** περιλαμβάνει: σπασμό γενικευμένης επιληψίας. Η **διαταραχή της έμμηνου ρύσεως** περιλαμβάνει: ακανόνιστη έμμηνο ρύση, ολιγομηνόρροια. Το **οίδημα** περιλαμβάνει: γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντόπωμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν με φαρμακοτεχνικές μορφές παλιπεριδόνης

Η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, συνεπώς τα προφίλ ανεπιθύμητων

ενεργειών αυτών των ουσιών (συμπεριλαμβανομένων των από στόματος και των ενέσιμων μορφών) σχετίζονται μεταξύ τους. Επιπλέον των προαναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση προϊόντων τα οποία περιέχουν παλιπεριδόνη και είναι αναμενόμενο να εμφανιστούν και με το ZAFITRAL.

Καρδιακές διαταραχές

Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας

Επιδράσεις κατηγορίας

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, έτσι και με τη ρισπεριδόνη έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT. Άλλες καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτή την κατηγορία, και έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT, περιλαμβάνουν κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, αιφνίδιο θάνατο, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα (μη γνωστή συχνότητα).

Αύξηση σωματικού βάρους

Τα ποσοστά των ενήλικων ασθενών με σχιζοφρένεια που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και εικονικό φάρμακο και οι οποίοι πληρούσαν το κριτήριο αύξησης βάρους κατά $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους συγκρίθηκαν στο σύνολο των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 έως 8 εβδομάδων, αποκαλύπτοντας μία στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αύξησης σωματικού βάρους για τη ρισπεριδόνη (18%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (9%). Σε ένα σύνολο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 3 εβδομάδων σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, η συχνότητα εμφάνισης αύξησης σωματικού βάρους $\geq 7\%$ στο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν συγκρίσιμη στην ομάδα της ρισπεριδόνης (2,5%) και του εικονικού φαρμάκου (2,4%), και ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ενεργή ομάδα ελέγχου (3,5%).

Σε ένα πληθυσμό παιδιών και εφήβων με διαταραχές διαγωγής και άλλες διαταραχές διασπαστικής συμπεριφοράς, σε μακροχρόνιες μελέτες, το σωματικό βάρος αυξήθηκε κατά μέσο όρο 7,3 kg ύστερα από 12 μήνες θεραπείας. Η αναμενόμενη αύξηση του σωματικού βάρους για φυσιολογικά παιδιά ηλικίας 5-12 ετών είναι 3 έως 5 kg ανά έτος. Από την ηλικία των 12-16 ετών, αυτό το μέγεθος αύξησης βάρους των 3 έως 5 kg ανά έτος διατηρείται για τα κορίτσια, ενώ τα αγόρια αυξάνουν το σωματικό βάρος κατά περίπου 5 kg ανά έτος.

Επιπλέον πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Παρακάτω περιγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια ή σε παιδιατρικούς ασθενείς με συχνότητα εμφάνισης υψηλότερη από αυτή σε ενήλικους πληθυσμούς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συχνότητα 1,4% και 1,5%, αντίστοιχα, σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Επιπροσθέτως, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με συχνότητα $\geq 5\%$ σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια και με τουλάχιστον διπλάσια συχνότητα από αυτή που παρατηρείται σε άλλους ενήλικους πληθυσμούς: ουρολοίμωξη, περιφερικό οίδημα, λήθαργος και βήχας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, τα είδη των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με συχνότητα $\geq 5\%$ σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 5 έως 17 ετών) και με τουλάχιστον διπλάσια συχνότητα από αυτή που παρατηρείται σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικους: υπνηλία/καταστολή, κόπωση, κεφαλαλγία, αυξημένη όρεξη, έμετος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, κοιλιακό άλγος, ζάλη, βήχας, πυρεξία, τρόμος, διάρροια και ενούρηση. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με ρισπεριδόνη στη σεξουαλική ωρίμανση και το ύψος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς (βλέπε παράγραφο 4.4, υποενότητα «Παιδιατρικός πληθυσμός»).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά, τα σημεία και συμπτώματα που έχουν αναφερθεί οφείλονται στην επαύξηση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων της ρισπεριδόνης. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, και εξωπυραμδικά συμπτώματα. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT και σπασμοί. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) έχει αναφερθεί σε σχέση με τη συνδυασμένη υπερδοσολογία ρισπεριδόνης και παροξετίνης.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα συμμετοχής πολλών φαρμάκων.

Θεραπεία

Εξασφαλίστε και διατηρήστε βατό αεραγωγό και διασφαλίστε επαρκή οξυγόνωση και αερισμό. Το ενδεχόμενο χορήγησης ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικά θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η λήψη του φαρμάκου έγινε λιγότερο από μία ώρα πριν. Πρέπει να αρχίσει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση που να συμπεριλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο για την ανίχνευση πιθανών αρρυθμιών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το ZAFITRAL. Πρέπει να εφαρμόζονται, συνεπώς, κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα. Υπόταση και κυκλοφορική κατέρρευση πρέπει να αντιμετωπισθούν με κατάλληλα μέτρα, όπως είναι τα ενδοφλέβια υγρά και/ή οι συμπαθομιμητικοί παράγοντες. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγηθεί κάποιο αντιχολινεργικό φάρμακο. Η στενή ιατρική επίβλεψη και ο έλεγχος πρέπει να συνεχίζονται μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AX08

Μηχανισμός δράσης

Η ρισπεριδόνη είναι ένας εκλεκτικός μονοαμινεργικός ανταγωνιστής με μοναδικές ιδιότητες. Έχει μεγάλη συγγένεια για τους 5-HT₂ σεροτονινεργικούς και τους D₂ ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη συνδέεται, επίσης, με τους α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς και με χαμηλότερη συγγένεια, με τους H₁-ισταμινεργικούς και α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη δεν έχει καμία χημική συγγένεια για τους χολινεργικούς υποδοχείς. Αν και η ρισπεριδόνη είναι ισχυρός D₂ ανταγωνιστής, ο οποίος θεωρείται ότι βελτιώνει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί μικρότερου βαθμού καταστολή της κινητικής δραστηριότητας και επαγωγή της καταληψίας από τα κλασικά αντιψυχωσικά. Εξισοροπημένος κεντρικός ανταγωνισμός της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση της προδιάθεσης για εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες και να επεκτείνει την θεραπευτική δράση στα αρνητικά συμπτώματα και στις διαταραχές του συναισθήματος της σχιζοφρένειας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχιζοφρένεια

Η αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης στη βραχείας διάρκειας θεραπεία της σχιζοφρένειας διαπιστώθηκε σε τέσσερις μελέτες, διάρκειας 4 έως 8 εβδομάδων, στις οποίες έλαβαν μέρος πάνω από 2.500 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων, που περιελάμβανε την τιτλοποίηση της δόσης ρισπεριδόνης έως τα 10 mg/ημέρα χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα, η ρισπεριδόνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Σύντομης Ψυχιατρικής Εκτίμησης (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS). Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων που περιελάμβανε τέσσερις σταθερές δόσεις ρισπεριδόνης (2, 6, 10 και 16 mg/ημέρα, χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα) και οι τέσσερις ομάδες ρισπεριδόνης ήταν ανώτερες από του εικονικού φαρμάκου στη συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS). Σε μία συγκριτική δοκιμή δόσης διάρκειας 8 εβδομάδων, που περιελάμβανε πέντε σταθερές δόσεις ρισπεριδόνης (1, 4, 8, 12 και 16 mg/ημέρα, χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα), οι ομάδες δόσης ρισπεριδόνης των 4, 8 και 16 mg/ημέρα ήταν ανώτερες από την ομάδα ρισπεριδόνης του 1 mg/ημέρα στη συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα PANSS. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο συγκριτική δοκιμή δόσης διάρκειας 4 εβδομάδων, που περιελάμβανε δύο σταθερές δόσεις ρισπεριδόνης (4 και 8 mg/ημέρα μία φορά την ημέρα) και οι δύο ομάδες δόσης ρισπεριδόνης ήταν ανώτερες του εικονικού φαρμάκου σε αρκετές μετρήσεις PANSS, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής PANSS και της μέτρησης απόκρισης (>20% μείωση στη συνολική βαθμολογία της PANSS). Σε μία μακροχρόνια δοκιμή, οι ενήλικες εξωτερικοί ασθενείς που κατά κύριο λόγο πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για τη σχιζοφρένεια και οι οποίοι ήταν κλινικώς σταθεροί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες όντες υπό θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα, τυχαιοποιήθηκαν σε ρισπεριδόνη 2 έως 8 mg/ημέρα ή σε αλοπεριδόλη για την παρατήρηση υποτροπής σε διάστημα 1 έως 2 ετών. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ρισπεριδόνη παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την υποτροπή κατά τη χρονική αυτή περίοδο, σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν αλοπεριδόλη.

Επεισόδια μανίας στη διπολική διαταραχή

Η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με ρισπεριδόνη στη θεραπεία οξέων επεισοδίων μανίας σχετιζόμενων με διπολική διαταραχή τύπου I καταδείχθηκε σε τρεις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας σε περίπου 820 ασθενείς οι οποίοι είχαν διπολική διαταραχή τύπου I, βάσει των κριτηρίων DSM-IV. Στις τρεις μελέτες, η ρισπεριδόνη των 1 έως 6 mg/ημέρα (δόση έναρξης 3 mg στις δύο μελέτες και 2 mg στη μία μελέτη) έδειξε ότι είναι σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στο προκαθορισμένο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλ. στη μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία της νέας κλίμακας εκτίμησης μανίας (Young

Mania Rating Scale - YMRS) την εβδομάδα 3. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας ήταν σε γενικές γραμμές σύμφωνα προς το πρωτεύον αποτέλεσμα. Το ποσοστό των ασθενών με μία μείωση $\geq 50\%$ στη συνολική βαθμολογία της YMRS από την έναρξη στο καταληκτικό σημείο των 3 εβδομάδων ήταν σημαντικά υψηλότερο για τη ρισπεριδόνη από ότι για το εικονικό φάρμακο. Μία από τις τρεις μελέτες περιελάμβανε ένα σκέλος αλοπεριδόλης και μία διπλά τυφλή φάση συντήρησης διάρκειας 9 εβδομάδων. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας συντήρησης, των 9 εβδομάδων. Η μεταβολή από την έναρξη στη συνολική YMRS έδειξε συνεχιζόμενη βελτίωση και την εβδομάδα 12 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ρισπεριδόνης και της αλοπεριδόλης.

Η αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης επιπροσθέτως των σταθεροποιητών διάθεσης, στη θεραπεία της οξείας μανίας έχει καταδειχθεί σε μία από τις δύο διπλά τυφλές μελέτες διάρκειας 3 εβδομάδων σε περίπου 300 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για διπολική διαταραχή τύπου I. Σε μία μελέτη 3 εβδομάδων, η ρισπεριδόνη των 1 έως 6 mg/ημέρα με δόση έναρξης τα 2 mg/ημέρα συμπληρωματικά του λιθίου ή του βαλπροϊκού ήταν ανώτερη του λιθίου ή του βαλπροϊκού μόνο, στο προκαθορισμένο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλ. στη μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία της YMRS την εβδομάδα 3. Σε μία δεύτερη μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων, η ρισπεριδόνη των 1 έως 6 mg/ημέρα με δόση έναρξης τα 2 mg/ημέρα συνδυασμένη με λίθιο, βαλπροϊκό ή καρβαμαζεπίνη δεν ήταν ανώτερη του λιθίου, του βαλπροϊκού ή της καρβαμαζεπίνης μόνο, στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας της YMRS. Μία πιθανή εξήγηση για την αποτυχία αυτής της μελέτης ήταν η επαγομένη από την καρβαμαζεπίνη κάθαρση της ρισπεριδόνης και της 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνης, η οποία οδηγούσε σε υποθεραπευτικά επίπεδα ρισπεριδόνης και 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνης. Όταν η ομάδα της καρβαμαζεπίνης αποκλείστηκε σε μία post-hoc ανάλυση, η ρισπεριδόνη συνδυασμένη με λίθιο ή βαλπροϊκό ήταν ανώτερη του λιθίου ή του βαλπροϊκού μόνο, στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας της YMRS.

Επίμονη επιθετικότητα κατά την άνοια

Η αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης στη θεραπεία Διαταραχών Συμπεριφοράς και Ψυχολογικών Συμπτωμάτων της Άνοιας (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD), που περιλαμβάνουν διαταραχές της συμπεριφοράς, όπως επιθετικότητα, διέγερση, ψύχωση, δραστηριότητα και συναισθηματικές διαταραχές καταδείχθηκε σε τρεις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε 1.150 ηλικιωμένους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια. Η μία μελέτη περιελάμβανε σταθερές δόσεις ρισπεριδόνης των 0,5, 1 και 2 mg/ημέρα. Δύο μελέτες ευέλικτων δόσεων περιελάμβαναν ομάδες δόσης ρισπεριδόνης στο εύρος 0,5 έως 4 mg/ημέρα και 0,5 έως 2 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης δείχθηκε ότι είναι στατιστικά και κλινικά σημαντική στη θεραπεία της επιθετικότητας και λιγότερο συνεπώς στη θεραπεία της διέγερσης και της ψύχωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια (όπως μετρείται από την Κλίμακα Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease [BEHAVE-AD]) και το Cohen-Mansfield Agitation Inventory). Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ρισπεριδόνη ήταν ανεξάρτητο από τη βαθμολογία στην κλίμακα Βραχείας Εξέτασης Ψυχονοητικών Λειτουργιών (Mini-Mental State Examination - MMSE) (και συνεπακόλουθα από τη σοβαρότητα της άνοιας), των κατασταλτικών ιδιοτήτων της ρισπεριδόνης, της παρουσίας ή της απουσίας ψύχωσης και του τύπου της άνοιας, Alzheimer, αγγειακή ή μικτή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διαταραχές διαγωγής

Η αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης στη βραχυπρόθεσμη θεραπεία διασπαστικών συμπεριφορών έχει καταδειχθεί σε δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες σε περίπου 240 ασθενείς ηλικίας 5 έως 12 ετών με DSM-IV διάγνωση διαταραχών διασπαστικής συμπεριφοράς και οριακή διανοητική λειτουργία ή ήπια ή μέτρια διανοητική καθυστέρηση/διαταραχή μάθησης. Στις δύο μελέτες η ρισπεριδόνη των 0,02 έως 0,06 mg/kg/ημέρα ήταν σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στο προκαθορισμένο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλ. στη μεταβολή από την έναρξη στην υποκλίμακα Προβλημάτων Διαγωγής της Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) την εβδομάδα 6.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται στην 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια φαρμακολογική δράση με τη ρισπεριδόνη (βλ. *Βιομετασχηματισμός και Απομάκρυνση*).

Απορρόφηση

Η ρισπεριδόνη απορροφάται πλήρως μετά από στόματος χορήγηση, φθάνοντας τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 1 έως 2 ωρών. Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης είναι 70% (CV=25%). Η σχετική από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης από ένα δισκίο είναι 94% (CV=10%) συγκριτικά με ένα διάλυμα. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την τροφή και επομένως η ρισπεριδόνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς γεύματα. Η σταθερή κατάσταση της ρισπεριδόνης επιτυγχάνεται στους περισσότερους ασθενείς εντός 1 ημέρας. Η σταθερή κατάσταση της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης επιτυγχάνεται εντός 4-5 ημερών από τη χορήγηση.

Κατανομή

Η ρισπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2 l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη συνδέεται με την λευκωματίνη και την α₁-οξυγλυκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης της ρισπεριδόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 90% και της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης είναι 77%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP2D6 σε 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια φαρμακολογική δράση με την ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη αποτελούν το ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα. Το CYP2D6 υπόκειται σε γενετικό πολυμορφισμό. Άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα προς το CYP2D6 μετατρέπουν ταχέως τη ρισπεριδόνη σε 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη, ενώ άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα προς το CYP2D6 τη μετατρέπουν πολύ πιο αργά. Παρότι τα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης και υψηλότερες συγκεντρώσεις 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης από ότι τα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, η συνδυασμένη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης (δηλ. του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος), ύστερα από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις, είναι παρόμοια στα άτομα με εκτενή και περιορισμένη μεταβολική ικανότητα προς το CYP2D6.

Μία άλλη οδός μεταβολισμού της ρισπεριδόνης είναι η N-αποαλκυλίωση. *In vitro* μελέτες σε μικροσώμια του ανθρώπινου ήπατος έδειξαν ότι η ρισπεριδόνη, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 και CYP3A5. Μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση ρισπεριδόνης, το 70% της δόσης απεκκρίθη στα ούρα και το 14% στα κόπρανα. Στα ούρα, η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη αντιπροσωπεύουν το 35-45% της δόσης. Το υπόλοιπο είναι ανενεργοί μεταβολίτες. Ύστερα από του στόματος χορήγηση σε ψυχωσικούς ασθενείς, η ρισπεριδόνη απομακρύνεται με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 3 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος είναι 24 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα είναι δοσοεξαρτώμενες εντός του θεραπευτικού δοσολογικού εύρους.

Ηλικιωμένοι, ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης με από στόματος ρισπεριδόνη έδειξε κατά μέσο όρο 43% υψηλότερες συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα, 38% μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και μειωμένη κάθαρση του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος κατά 30% σε ηλικιωμένους.

Σε ενήλικες με μέτρια νεφρική νόσο, η κάθαρση του ενεργού τμήματος ήταν ~ 48% της κάθαρσης σε νεαρούς υγιείς ενήλικες. Σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική νόσο, η κάθαρση του ενεργού τμήματος ήταν ~ 31% της κάθαρσης σε νεαρούς υγιείς ενήλικες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ενεργού τμήματος ήταν 16,7 ώρες σε νεαρούς ενήλικες, 24,9 ώρες σε ενήλικες με μέτρια νεφρική νόσο (ή ~ 1,5 φορές απ' ό,τι σε νεαρούς ενήλικες) και 28,8 ώρες σε άτομα με σοβαρή νεφρική νόσο (ή ~ 1,7 φορές απ' ό,τι σε νεαρούς ενήλικες). Οι συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν φυσιολογικές σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, αλλά το μέσο ελεύθερο κλάσμα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν αυξημένο κατά 37,1%.

Η από στόματος κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της ρισπεριδόνης και του ενεργού τμήματος σε ενήλικες με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από εκείνες τις παραμέτρους σε νεαρούς υγιείς ενήλικες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης, της 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος σε παιδιά είναι παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες.

Φύλο, φυλή και κάπνισμα

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού αποκάλυψε ότι δεν υπάρχει καμία προφανής επίδραση του φύλου, της φυλής ή του καπνίσματος στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες (υπό)χρόνιας τοξικότητας, στις οποίες η δοσολογία άρχισε σε σεξουαλικά ανώριμους αρουραίους και σκύλους, παρουσιάστηκαν δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις στο γεννητικό σύστημα των αρσενικών και των θηλυκών και στον μαζικό αδέν. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονταν με την αύξηση των επιπέδων προλακτίνης στον ορό, που ήταν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους υποδοχείς ντοπαμίνης D₂. Επιπλέον, μελέτες ιστικής καλλιέργειας υποδεικνύουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη στους όγκους των ανθρώπινων μαστών μπορεί να διεγερθεί με την προλακτίνη. Η ρισπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος στον αρουραίο και στο κουνέλι. Σε μελέτες αναπαραγωγής με ρισπεριδόνη στον αρουραίο, εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά ζευγαρώματος των γεννητόρων και στο βάρος γέννησης και στην επιβίωση των απογόνων. Σε αρουραίους η ενδομήτρια έκθεση σε ρισπεριδόνη συνδέθηκε με γνωστικά ελλείμματα στην ενήλικη ζωή. Άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν χορηγήθηκαν σε κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Σε μία μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα στα νεογνά και καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη. Σε μία μελέτη 40 εβδομάδων με νεαρούς σκύλους, υπήρξε καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση. Με βάση την AUC, η ανάπτυξη των μακρών οστών δεν επηρεάστηκε σε σκύλους με έκθεση 3,6 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη έκθεση σε εφήβους (1,5 mg/ημέρα), ενώ παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα μακρά οστά και τη σεξουαλική ωρίμανση με έκθεση 15 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη έκθεση σε εφήβους.

Η ρισπεριδόνη δεν ήταν γονιδοτοξική σε μία πληθώρα δοκιμασιών. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος ρισπεριδόνη σε αρουραίους και ποντικούς, εμφανίστηκαν αυξήσεις στα αδενώματα της υπόφυσης (ποντίκια), στα αδενώματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D₂-υποδοχείς και στην υπερπρολακτιναιμία. Η σχέση αυτών των όγκων που ευρέθησαν στα τρωκτικά σχετικά με τον κίνδυνο στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. *In vitro* και *in vivo* μοντέλα ζώων δείχνουν ότι σε υψηλότερες δόσεις η ρισπεριδόνη

μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT, η οποία έχει σχετισθεί με μία θεωρητική αύξηση του κινδύνου για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes) σε ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

ZAFITRAL πόσιμο διάλυμα:

Διάλυμα σορβιτόλης 70%, βενζοϊκό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, κεκαθαρισμένο ύδωρ, γλυκερόλη, μηλικό οξύ, νατριούχος σακχαρίνη.

6.2 Ασυμβατότητες

ZAFITRAL πόσιμο διάλυμα: ασύμβατο με τους περισσότερους τύπους τσαγιού συμπεριλαμβανομένου του μαύρου τσαγιού.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη φιάλη με πλαστικό (από πολυπροπυλένιο) πώμα ασφαλείας για παιδιά με ένδειξη για παραβίαση. Το πόσιμο διάλυμα ZAFITRAL διατίθεται σε φιάλη μεγεθών 100 ml και 150 ml. Παρέχεται επίσης μία δοσομετρική σύριγγα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM AEBE

Κορίνθου 12, τκ 15451, Ν. Ψυχικό, Αττική, Ελλάδα

Τηλ 2106776550-1

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Πόσιμο διάλυμα 1 mg/ml: 40832/07/6-10-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22-07-2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06-10-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Μάιος 2019