

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

HELPOSPER

(Ρισπεριδόνη)

Πόσιμο διάλυμα & Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: HELPOSPER

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

- 1ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 1mg Risperidone
- Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg ή 8 mg Risperidone

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

- Πόσιμο διάλυμα
- Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Το HELPOSPER ενδείκνυται για τη θεραπεία ομάδων ασθενών με σχιζοφρένεια, συμπεριλαμβανομένου του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, των οξείων σχιζοφρενικών εξάρσεων, της χρόνιας σχιζοφρένειας και άλλων ψυχωσικών καταστάσεων, στις οποίες θετικά συμπτώματα (όπως ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, διαταραχές σκέψης, εχθρικότητα, καχυποψία) ή/και αρνητικά συμπτώματα (όπως άμβλυνηση του συναισθήματος, συναισθηματική και κοινωνική απόσυρση, δυσκολία στην ομιλία) είναι έντονα. Το HELPOSPER επίσης, απαλύνει τις διαταραχές του συναισθήματος (όπως κατάθλιψη, συναισθήματα ενοχής, άγχος) που συσχετίζονται με τη σχιζοφρένεια.

Το HELPOSPER είναι επίσης αποτελεσματικό στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη διάρκεια συνεχούς θεραπείας σε ασθενείς που έχουν δείξει ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία.

Το HELPOSPER ενδείκνυται για τη συμπτωματική αγωγή των σοβαρών διαταραχών συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια στους οποίους συμπτώματα όπως επιθετικότητα (λεκτικές εκρήξεις-ξεσπάσματα, σωματική βιαιότητα), διαταραχές δραστηριότητας (διέγερση, ταραχή) ή ψυχωσικά συμπτώματα είναι έντονα και κάνουν τον ασθενή να υποφέρει ή τον οδηγούν σε ανικανότητα και πιθανό κίνδυνο ή αυτοτραυματισμό.

Σε ασθενείς με άνοια οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου να χορηγείται μόνο εφόσον δεν είναι δυνατή ή αποτελεσματική οποιαδήποτε εναλλακτική μη φαρμακολογική αντιμετώπιση. Η συμπτωματική αγωγή με HELPOSPER θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχείας διάρκειας και μόνο υπό τη στενή επίβλεψη ειδικού.

Το HELPOSPER ενδείκνυται για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή. Τα επεισόδια χαρακτηρίζονται από συμπτώματα όπως ευφορική, διαχυτική ή ευερέθιστη διάθεση, ιδέες υπερτίμησης του Εγώ, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, λογόροια, (πίεση συνέχισης ομιλίας), ιδεοφυγή, δυσκολία επικέντρωσης της προσοχής, μειωμένη κρίση και αποδιοργανωμένη συμπεριφορά.

Το HELPOSPER ενδείκνυται στη θεραπεία των σοβαρών διασπαστικών συμπτωμάτων συμπεριφοράς σε ασθενείς με οριακή νοητική λειτουργία ή νοητική καθυστέρηση. Ειδικότερα μπορεί να μειώσει την παρορμητικότητα, την επιθετική αυτο- ή ετερο-καταστροφική και στερεοτυπική συμπεριφορά.

Το HELPOSPER ενδείκνυται στη θεραπεία των σοβαρών διασπαστικών συμπτωμάτων της συμπεριφοράς σε παιδιά και εφήβους με αυτισμό και άλλες διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές. Ειδικότερα μπορεί να μειώσει την ευεριθσιτότητα, την υπερκινητικότητα, την επιθετικότητα και την αυτοκαταστροφική συμπεριφορά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Το HELPOSPER μπορεί να χορηγηθεί ως δισκία ή πόσιμο διάλυμα.

Το πόσιμο διάλυμα λαμβάνεται αμέσως μετά την προσθήκη του σε ένα μη αλκοολούχο υγρό, εκτός από τσάι και ποτό τύπου κόλα (βλέπε κεφ. 6.6)

4.2.a. Σχιζοφρένεια

- Ενήλικες

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν με 2mg HELPOSPER την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί τη δεύτερη ημέρα σε 4mg. Κατόπιν, αν χρειασθεί, η δοσολογία μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη, ή να εξατομικευθεί περαιτέρω. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν από ημερήσιες δόσεις μεταξύ 4 και 6 mg. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι κατάλληλη μια βραδύτερη φάση εξατομίκευσης-τιτλοδότησης και μια χαμηλότερη εναρκτήρια και δόση συντήρησης.

Δόσεις πάνω από 10mg την ημέρα δεν έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα από χαμηλότερες δόσεις και μπορεί να προκαλέσουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Επειδή η ασφάλεια δόσεων μεγαλύτερων από 16mg την ημέρα δεν έχει εκτιμηθεί, δόσεις μεγαλύτερες από το επίπεδο αυτό δεν πρέπει να χορηγούνται.

Αν είναι αναγκαία επιπρόσθετη καταστολή μπορεί να προστεθεί μια βενζοδιαζεπίνη στην θεραπεία με HELPOSPER.

- Ηλικιωμένοι

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

Το HELPOSPER είναι καλά ανεκτό από τους ηλικιωμένους.

- Παιδιά

Η εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών είναι ανεπαρκής.

- Νεφρικές και ηπατικές παθήσεις

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

Το HELPOSPER πρέπει να χρησιμοποιείται με πολλή προσοχή σε αυτή την ομάδα των ασθενών, μέχρι να αποκτηθεί περισσότερη εμπειρία.

- Μεταφορά από άλλα αντιψυχωσικά

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να δοθούν συγκεκριμένες οδηγίες για τη μεταφορά του ασθενούς από μία άλλη αντιψυχωσική αγωγή στο HELPOSPER ή για τη συγχορήγηση του με άλλα αντιψυχωσικά. Για κάποιους ασθενείς η άμεση διακοπή της προηγούμενης αντιψυχωσικής θεραπείας μπορεί να γίνει καλά ανεκτή, ενώ για άλλους μπορεί να απαιτηθεί σταδιακή.

Προκειμένου να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της προηγούμενης αντιψυχωσικής αγωγής και του HELPOSPER συνιστάται η χρονική περίοδος μεταφοράς να είναι η μικρότερη δυνατή λαμβανομένων υπόψη των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών των δύο φαρμάκων. Επιπλέον όταν οι ασθενείς μεταφέρονται σε αγωγή με HELPOSPER από αντιψυχωσικά μακράς διάρκειας (depot), η έναρξη της θεραπείας με HELPOSPER πρέπει

να γίνει στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης χορήγησης. Η ανάγκη συνέχισης της υπάρχουσας αντιπαρκινσονικής αγωγής πρέπει να επανεκτιμάται κατά περιόδους.

4.2.β Διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια

Συνιστάται, *ιαα* εναρκτήρια δόση 0,25mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg, δύο φορές την ημέρα, όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ'όλα αυτά μπορεί να ωφεληθούν από δόσεις μέχρι 1mg, δύο φορές την ημέρα. Όταν οι ασθενείς έχουν φθάσει την στοχοθετημένη δόση, μπορεί να ληφθεί υπόψη ένα δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχής χρήση του HELPOSPER πρέπει να αξιολογείται και να δικαιολογείται σε συνεχιζόμενη βάση.

4.2.γ Διπολική διαταραχή (διπολική μανία) επιπρόσθετη θεραπεία

Η ρisperιδόνη θα πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας με 2mg. Προσαρμογές στη δοσολογία, αν ενδείκνυται, πρέπει να γίνονται κατά διαστήματα όχι μικρότερα των 24 ωρών και με αυξήσεις στη δοσολογία κατά 1mg την ημέρα. Συνιστάται εύρος δόσης μεταξύ 2-6mg την ημέρα.

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

4.2.δ Διαταραχές διασπαστικής συμπεριφοράς

Άτομα \geq 50kg

Συνιστάται μια εναρκτήρια δόση των 0,5mg μια φορά την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5mg μια φορά την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 1mg, μια φορά τη, ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν 1,5mg μια φορά την ημέρα.

Άτομα <50kg

Συνιστάται μια εναρκτήρια δόση των 0,25mg μια φορά την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg μια φορά την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5mg, μια φορά την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ'όλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,25mg, μια φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν 0,75mg μια φορά την ημέρα.

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

-Παιδιά

Η εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών είναι ανεπαρκής.

4.2.ε Αντισμός και άλλες διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές

Η δοσολογία του HELPOSPER πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τις ανάγκες και την ανταπόκριση του ασθενή και να παρακολουθούνται τα επίπεδα του φαρμάκου και του ενεργού μεταβολίτη στο αίμα.

Η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει με 0,25 mg /ημέρα για ασθενείς με βάρος <20 kg και 0,5 mg/ ημέρα για ασθενείς με βάρος ≥ 20 kg.

Την Ημέρα 4 της θεραπείας, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 0,25 mg /ημέρα για ασθενείς με βάρος <20 kg και κατά 0,5mg για ασθενείς με βάρος ≥ 20 kg.

Η δόση αυτή θα πρέπει να διατηρείται και η ανταπόκριση θα πρέπει να αξιολογείται περίπου την Ημέρα 14. Επιπλέον αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να εξεταστούν μόνο για τους ασθενείς αυτούς που δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση. Η δόση μπορεί να αυξηθεί ανά 2 εβδομάδες με αυξήσεις των 0,25 mg για ασθενείς με βάρος <20 kg και 0,5 mg για ασθενείς με βάρος ≥ 20 kg.

Στις κλινικές μελέτες, η μέγιστη δόση που μελετήθηκε δεν υπερέβαινε τη συνολική ημερήσια δόση των 1,5mg σε ασθενείς με βάρος <20 kg, των 2,5 mg σε ασθενείς με βάρος ≥ 20 kg ή των 3,5 mg σε ασθενείς με βάρος > 45 kg.

Δοσολογία του HELPOSPER σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Αυτισμό και άλλες διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές (σε συνολικά mg/ημέρα)

Κατηγορία βάρους	Ημέρες 1-3	Ημέρες 4-14+	Αυξήσεις Εάν Χρειάζεται Αύξηση της Δόσης	Εύρος Δόσης
<20 kg	0.25 mg	0.5 mg	+0.25 mg ανά διαστήματα ≥ 2 εβδομάδων	0.5 mg-1.5 mg
≥ 20kg	0.5 mg	1.0 mg	+0.5 mg ανά διαστήματα ≥ 2 εβδομάδων	1.0 mg-2.5 mg*

*Οι ασθενείς με βάρος >45 kg μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις. Η μέγιστη δόση που μελετήθηκε ήταν 3,5 mg /ημέρα

Για τους συνταγογράφους που προτιμούν τη δόση επί της βάσης των mg/kg/ημέρα παρατίθεται ο ακόλουθος πίνακας:

Δοσολογία του HELPOSPER σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Αυτισμό και άλλες διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές (ανά mg/kg/ημέρα)

Κατηγορία Βάρους	Ημέρες 1-3	Ημέρες 4-14+	Αυξήσεις Εάν Χρειάζεται Αύξηση της Δόσης	Εύρος Δόσης
Όλοι	0.01 mg/kg/ημέρα	0.02 mg/kg/ημέρα	+0.01 mg/kg/ημέρα ανά διαστήματα ≥ 2 εβδομάδων	0.02 mg/kg/ημέρα - 0.06 mg/kg/ημέρα

Η ρισπεριδόνη μπορεί να λαμβάνεται μία ή δύο φορές την ημέρα.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπνηλία μπορεί να ωφεληθούν από μια αλλαγή στη δοσολογία από μια φορά την ημέρα προς μια φορά την ημέρα πριν τον ύπνο ή προς δύο φορές την ημέρα.

Μόλις επιτευχθεί και διατηρηθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξεταστεί

το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης για να επιτευχθεί βέλτιστη ισορροπία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τις ελεγχόμενες μελέτες που να υποδεικνύουν για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να ακολουθεί θεραπεία με HELPOSPER, ο ασθενής με αυτισμό.

4.3 Αντενδείξεις:

Το HELPOSPER αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία HELPOSPER περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση:

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Συνολική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων κλινικών μελετών με άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου της ρισπεριδόνης οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που ακολούθησαν θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα παρουσίασαν μία αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της ρισπεριδόνης στον ίδιο πληθυσμό, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 4,0% για τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σχέση με το ποσοστό θνησιμότητας 3,1% για τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία (εύρος) των ασθενών ήταν 86 έτη (εύρος 67-100).

Ταυτόχρονη χρήση με Φουροσεμίδη

Στις ίδιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με φουροσεμίδη μαζί με ρισπεριδόνη (7,3%, μέση ηλικία 89 έτη, εύρος 75-97 έτη) σε σχέση 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). Ο λόγος των πιθανοτήτων (Odds Ratio-95% διάστημα εμπιστοσύνης) της ρισπεριδόνης μαζί με φουροσεμίδη σε σχέση με τη φουροσεμίδη μόνο σε όλες τις μελέτες ήταν 1,82 (0,65, 5,14). Η αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με φουροσεμίδη μαζί με ρισπεριδόνη παρατηρήθηκε σε δύο από τέσσερις κλινικές μελέτες.

Δεν έχει αναγνωρισθεί ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί αυτό το εύρημα και παρατηρήθηκε ότι τα αίτια του θανάτου ποίκιλλαν. Παρόλα αυτά, χρειάζεται προσοχή και οι κίνδυνοι και τα οφέλη αυτού του συνδυασμού θα πρέπει να εξεταστούν πριν την απόφαση χρήσης τους. Δεν εμφανίστηκε αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν άλλα διουρητικά σε συνδυασμό με ρισπεριδόνη. Ανεξαρτήτως θεραπείας, η αφυδάτωση αποτελεί ένα γενικό παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας και για το λόγο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται προσεκτικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από εγκεφαλικά αγγεία, (όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια), όπου συμπεριλαμβάνονται θανατηφόρα επεισόδια, σε ασθενείς (μέση ηλικία 85 έτη-εύρος 73-97 έτη) που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς (>65 ετών) με άνοια έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από εγκεφαλικά αγγεία (σοβαρές και όχι σοβαρές, συνολικά) παρουσιάστηκαν στο

3,3% (33/989) των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και στο 1,2% (8/693) των ασθενών που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των πιθανοτήτων (Odds Ratio-95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 2,96 (1,33, 7,45).

Συνιστάται στους ιατρούς να αξιολογούν τους κινδύνους και τα οφέλη χρήσης του HELPOSPER, σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε κάθε ασθενή. Οι ασθενείς και οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερωθούν για να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε σύμπτωμα πιθανής ανεπιθύμητης ενέργειας από εγκεφαλικά αγγεία, όπως ξαφνική αδυναμία ή αιμωδία στο πρόσωπο, στα χέρια ή στα πόδια και διαταραχές του λόγου ή της όρασης. Θα πρέπει να ληφθούν άμεσα υπόψη όλες οι θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της θεραπείας.

Επιπλέον απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη συνταγογράφηση του HELPOSPER σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια και ατομικό ιστορικό παρουσίας παραγόντων κινδύνου για αγγειακή νόσο του εγκεφάλου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, καρδιακές αρρυθμίες).

Το HELPOSPER θα πρέπει χρησιμοποιείται μόνο για σοβαρές διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια στους οποίους συμπτώματα όπως επιθετικότητα (λεκτικές εκρήξεις-ξεσπάσματα, σωματική βιαιότητα), διαταραχές δραστηριότητας (διέγερση, ταραχή) ή ψυχωσικά συμπτώματα είναι έντονα και κάνουν τον ασθενή να υποφέρει ή τον οδηγούν σε ανικανότητα και πιθανό κίνδυνο ή αυτοτραυματισμό.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται σε τακτική βάση και θα πρέπει να επανεκτιμάται η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

Ανασταλτική δράση τους α-υποδοχείς

Εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους α-υποδοχείς, μπορεί να παρατηρηθεί (ορθοστατική) υπόταση, ιδιαίτερα κατά την σταδιακή αύξηση της δόσης στην αρχή της θεραπείας.

Το HELPOSPER πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανωμαλίες αγωγής της διέγερσης, αφυδάτωση, ελάττωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος ή εγκεφαλική-αγγειακή νόσο) και η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται σταδιακά, όπως συνιστάται (βλέπε παρ. 4.2). Αν παρατηρηθεί υπόταση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δοσολογίας.

Όψιμη δυσκινησία/Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Φάρμακα που είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης, έχουν συσχετισθεί με την επέλευση όψιμης δυσκινησίας, χαρακτηριζόμενης από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας ή/και του προσώπου. Έχει αναφερθεί ότι η εκδήλωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων είναι παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της όψιμης δυσκινησίας. Επειδή το HELPOSPER έχει μικρότερη δυνατότητα να προκαλεί εξωπυραμιδικά συμπτώματα από τα κλασικά νευροληπτικά, θα έχει και μειωμένη πιθανότητα να προκαλέσει όψιμη δυσκινησία σε σύγκριση με τα κλασικά νευροληπτικά. Αν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, η διακοπή όλων των αντιψυχωσικών φαρμάκων πρέπει να αποφασισθεί.

Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο

Το Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, χαρακτηριζόμενο από υπερθερμία, δυσκαμψία των μυών, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβαλλόμενο επίπεδο συνείδησης και αυξημένα επίπεδα CPK, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα κλασικά νευροληπτικά. Σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση όλων των αντιψυχωσικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου και του HELPOSPER, πρέπει να διακοπεί.

Σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται η

μείωση κατά το ήμισυ, τόσο της αρχικής δοσολογίας όσο και των ακολούθων σταδιακών αυξήσεων της δοσολογίας.

Άλλα

Οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των ωφελειών, όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου και του HELPOSPER σε ασθενείς με άνοια σωματίων Lewy ή νόσο του Parkinson, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για Κακώθες Νευροληπτικό Σύνδρομο ή επιδείνωση συμπτωμάτων που ομοιάζουν με Parkinson.

Είναι γνωστό ότι τα κλασσικά νευροληπτικά μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών σπασμών. Συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία επιληπτικών ασθενών.

Εξαιτίας της πιθανότητας αύξησης του σωματικού βάρους, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την υπερβολική διατροφή.

Όπως και με άλλα φάρμακα που ανταγωνίζονται τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης η ρισπεριδόνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων προλακτίνης, τα οποία σε περίπτωση χρόνιας χορήγησης παραμένουν αυξημένα.

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια θεραπείας με από του στόματος λαμβανόμενη ρισπεριδόνη. Σε διαβητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι κίνδυνοι χορήγησης HELPOSPER σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα δεν έχουν συστηματικά αξιολογηθεί. Δεδομένης της πρωταρχικής δράσης του στο ΚΝΣ, το HELPOSPER πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που έχουν επίσης δράση στο ΚΝΣ.

Το HELPOSPER μπορεί να ανταγωνίζεται την δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Η καρβαμαζεπίνη έχει δείξει ότι ελαττώνει τα επίπεδα στο πλάσμα του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη της ρισπεριδόνης. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με άλλους επαγωγείς ηπατικών ενζύμων. Σε διακοπή της χορήγησης της καρβαμαζεπίνης ή των άλλων επαγωγέων ηπατικών ενζύμων, η δοσολογία του HELPOSPER πρέπει να επανεκτιμάται και, αν είναι απαραίτητο, να ελαττωθεί. Η τοπιραμάτη μειώνει μετρίως τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης αλλά όχι του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Γι το λόγο αυτό, είναι απίθανο αυτή η αλληλεπίδραση να έχει κλινική σημασία.

Φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ορισμένοι β-αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι και του αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η αμιτριπυλίνη δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης, αλλά μόνο οριακά αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, αναστολείς του CYP 2D6, αυξάνουν τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό αυτών του αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Όταν ταυτόχρονη χορήγηση φλουοξετίνης ή παροξετίνης ξεκινά ή διακόπτεται, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να επαναξιολογεί τη δοσολογία του HELPOSPER. Η ερυθρομυκίνη, ένας αναστολέας του CYP 3A4, δεν αλλάζει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Οι αναστολείς της χολινεστεράσης, γκαλανταμίνη και ντονεζεπίνη, δεν εμφανίζουν μια κλινικά σημαντική δράση στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Όταν το HELPOSPER χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν

υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση, δεν υπάρχει κλινικά σημαντική εκτόπιση, είτε του HELPOSPER είτε των άλλων φαρμάκων, από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Το HELPOSPER δεν εμφανίζει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του λιθίου, βαλπροϊκού ή διγοξίνης.

Βλέπε παράγραφο 4.4 (Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) σχετικά με την αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια που λαμβάνουν ταυτόχρονα ρισπεριδόνη και φουροσεμίδη.

Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση του HELPOSPER.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση: Η ασφάλεια της χρήσης του HELPOSPER κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρατηρήθηκαν αναστρέψιμα εξωπυραμидικά συμπτώματα στο νεογνό όταν η μητέρα ελάμβανε ρισπεριδόνη κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Αν και στα πειραματόζωα η ρισπεριδόνη δεν έδειξε άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγή, παρατηρήθηκαν ορισμένες έμμεσες, προλακτινικές και από το ΚΝΣ, δράσεις. Σε καμμία μελέτη δεν σημειώθηκε τερατογενετική δράση της ρισπεριδόνης. Συνεπώς το HELPOSPER πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της κύησης, μόνο αν τα θεραπευτικά οφέλη αντισταθμίζουν τους δυνητικούς κινδύνους.

Χρήση κατά την γαλουχία:

Στα πειραματόζωα η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Έχει αποδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη εκκρίνονται επίσης, στο μητρικό γάλα. Συνεπώς οι ασθενείς που λαμβάνουν HELPOSPER δεν πρέπει θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το HELPOSPER μπορεί να επηρεάσει τις δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική εγρήγορση. Συνεπώς πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να γίνει γνωστός ο βαθμός επηρεασμού τους από το φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Με βάση εκτεταμένη κλινική εμπειρία, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας χορήγησης, το HELPOSPER είναι γενικά καλά ανεκτό και σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα συμπτώματα της υποκείμενης ασθένειας. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε συνάρτηση με τη χρήση της ρισπεριδόνης είναι οι παρακάτω:

Συχνές.

Αϋπνία, διέγερση, άγχος, κεφαλαλγία.

Έχει αναφερθεί καταστολή συχνότερα σε παιδιά και εφήβους από ό,τι στους ενήλικες. Γενικότερα, η καταστολή είναι μέτρια και παροδική.

Λιγότερο συχνές.

Υπνηλία, κόπωση, ζάλη, ελάττωση της συγκέντρωσης, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διαταραχές της προσαρμογής των οφθαλμών, πριαπισμός, διαταραχές στύσης, εκσπερμάτωσης και οργασμού, ακράτεια ούρων, ρινίτιδα, εξάνθημα και άλλες αλλεργικές αντιδράσεις.

Το HELPOSPER έχει μικρότερη τάση να προκαλέσει εξωπυραμидικά συμπτώματα από τα κλασσικά νευροληπτικά. Παρ' όλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις τα παρακάτω αναφερόμενα εξωπυραμидικά συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν: τρόμος, δυσκαμψία, σιελορροια, βραδυκινησία, ακαθησία, οξεία δυστονία. Αυτά είναι συνήθως ήπια και είναι αναστρέψιμα με μείωση της δόσολογίας ή/και χορήγηση αντιπαρκινσονικής αγωγής, αν είναι απαραίτητο.

Σε κλινικές μελέτες που συμμετείχαν ασθενείς με οξεία μανία, η θεραπεία με ρισπεριδόνη

είχε ως αποτέλεσμα τη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων >10%. Αυτό το ποσοστό είναι χαμηλότερο από το παρατηρούμενο σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με κλασσικά νευροληπτικά.

Σε μερικές περιπτώσεις αναφέρθηκαν (ορθοστατική) υπόταση, και (αντανακλαστική) ταχυκαρδία ή υπέρταση, μετά από χορήγηση HELPOSPER (βλέπε παραγρ. 4.4). Έχει αναφερθεί ελάττωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων ή/και των θρομβοκυττάρων.

Το HELPOSPER μπορεί να προκαλέσει δοσο-εξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης στο πλάσμα. Πιθανές συσχετιζόμενες εκδηλώσεις είναι: γαλακτόρροια, γυναικομαστία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και αμηνόρροια. Αύξηση του σωματικού βάρους (βλέπε παραγρ. 4.4), οίδημα και αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με HELPOSPER.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τα εγκεφαλικά αγγεία (π.χ. αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια) που σε κάποιες περιπτώσεις οδήγησαν στο θάνατο έχουν αναφερθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία 85 έτη, εύρος ηλικιών 73-97) σε κλινικές μελέτες χορήγησης ρισπεριδόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψυχωσική συνδρομή σχετιζόμενη με την άνοια (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση). Σε κλινικές δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη επίπτωση ανεπιθυμητών ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ρισπεριδόνη σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Έχουν αναφερθεί αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια θεραπείας με HELPOSPER. (Βλέπε παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση).

Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση).

Όπως και με τα κλασσικά νευροληπτικά, τα παρακάτω έχουν αναφερθεί περιστασιακά σε ψυχωσικούς αρθενείς: δηλητηρίαση με ύδωρ, οφειλόμενη σε πολυδιψία ή σε σύνδρομο ανεπαρκούς έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), όψιμη δυσκινησία, κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο, απορρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και σπασμοί.

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια καλοήγη αδενώματα της υπόφυσης σε ασθενείς που λαμβάνουν πισπεριδόνη. Δεν μπόρεσε να εντοπισθεί αιτιολογική συσχέτιση.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Γενικά τα παρατηρούμενα σημεία και συμπτώματα εμφανίζονται σαν επαύξηση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων του φαρμάκου. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί υπερδοσολογίες με λήψη ως και 360 mg. Η διαθέσιμη μαρτυρία υποδεικνύει ένα ευρύ περιθώριο ασφάλειας. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η πιθανότητα λήψεως και άλλων φαρμάκων.

Θεραπεία:

Πρέπει να διατηρηθούν ελεύθερες οι αναπνευστικές οδοί και να εξασφαλισθεί η ύπαρξη επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού. Συνιστάται η γαστρική πλύση (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι αναισθητός) και χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με ένα καθαρτικό. Πρέπει ν' αρχίσει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση που να συμπεριλαμβάνει συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο για την ανάδειξη πιθανών αρρυθμιών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το HELPOSPER. Συνεπώς, κατάλληλα υποστηρικτικά

μέτρα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Υπόταση και κυκλοφορικό collapsus πρέπει ν'αντιμετωπισθούν με κατάλληλα μέτρα, όπως η χρήση ενδοφλεβίων υγρών ή/και συμπαθομιμητικών ουσιών. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμειδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιχολινεργικά φάρμακα. Η στενή ιατρική παρακολούθηση και έλεγχος πρέπει να συνεχίζονται μέχρι ο ασθενής να επανέλθει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιψυχωσικά φάρμακα: Κωδικός ATC: N05AX08

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Η ρισπεριδόνη είναι εκλεκτικός μονοαμινεργικός ανταγωνιστής με ειδικές ιδιότητες. Έχει μεγάλη συγγένεια με τους 5HT₂ σεροτονινεργικούς και D₂ ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη συνδέεται επίσης με τους α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς και σε μικρότερο βαθμό με τους H₁ ισταμινεργικούς και α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Δεν έχει χημική συγγένεια με τους χολινεργικούς υποδοχείς. Αν και η ρισπεριδόνη είναι ένας 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 κλασσικά νευροληπτικά.

Εξισορροπημένος κεντρικός ανταγωνισμός της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση της προδιάθεσης για εξωπυραμειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες και να επεκτείνει τη θεραπευτική δράση στα αρνητικά συμπτώματα και στις διαταραχές του συναισθήματος της σχιζοφρένειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Η ρισπεριδόνη απορροφάται πλήρως μετά από χορήγηση από το στόμα. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1-2 ώρες. Η απορρόφηση του δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής και έτσι μπορεί να χορηγείται μαζί με το γεύμα ή ανεξαρτήτως αυτού.

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP 2D6 στην 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια **φαρμακολογική** δράση με τη ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη αποτελούν το ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα. Μια άλλη οδός μεταβολισμού είναι η N-απαλκυλίωση.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα σε ψυχωσικούς ασθενείς, η ρισπεριδόνη απομακρύνεται με ημιπερίοδο ζωής περίπου 3 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος είναι 24 ώρες.

Στους περισσότερους ασθενείς, σταθερά επίπεδα της ρισπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός μιας ημέρας. Σταθερά επίπεδα της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός 4-5 ημερών χορήγησης του φαρμάκου. Τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα είναι ανάλογα της δόσης εντός των ορίων του θεραπευτικού δοσολογικού φάσματος.

Η ρισπεριδόνη κατανέμεται γρήγορα στους ιστούς. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2 l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη συνδέεται με την αλβουμίνη και την α1-οξυγλυκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 88% για την ρισπεριδόνη και 77% για την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη.

Μια εβδομάδα μετά από τη χορήγηση, 70% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και 14% στα

κόπρανα. Στα ούρα, η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη αντιπροσωπεύουν το 35- 45% της δόσης. Το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από ανενεργούς μεταβολίτες.

Σε μια μελέτη εφάπαξ χορήγησης της ρισπεριδόνης στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια παρατηρήθηκαν υψηλότερες δραστικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και βραδύτερη απομάκρυνση του φαρμάκου. Τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν φυσιολογικά σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε μελέτες (υπο)οξείας τοξικότητας, στις οποίες η δοσολογία ξεκίνησε σε σεξουαλικά ανώριμους αρουραίους και σκύλους, οι δοσοεξαρτώμενες δράσεις εμφανίστηκαν στο γεννητικό σύστημα του αρσενικού και του θηλυκού και στους μαστικούς αδένες. Αυτές οι επιδράσεις σχετίζονταν με τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στον ορό, σαν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους ντοπαμινεργικούς D₂ υποδοχείς.

Καρκινογένεση: Μελέτες καρκινογένεσης έγιναν σε ποντικούς Albino και σε αρουραίους Wistar. Οι δόσεις της ρισπεριδόνης που χορηγήθηκαν ήταν 2, 4, 9,4 και 37,5 φορές μεγαλύτερες από την μέγιστη ανθρώπινη δόση σε mg/kg. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις σε αδενώματα της υπόφυσης, σε ενδοκρινικά παγκρεατικά αδενώματα και σε αδενοκαρκινώματα μαστικού αδένου.

Στα τρωκτικά, τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν δείξει ότι αυξάνουν χρονικά τα επίπεδα προλακτίνης. Κατά τη διάρκεια μελετών καρκινογένεσης με ρισπεριδόνη δεν μετρήθηκαν επίπεδα προλακτίνης στον ορό. Παρ' όλα αυτά, μετρήσεις κατά τη διάρκεια μελετών υποχρόνιας τοξικότητας έδειξαν ότι η ρισπεριδόνη αύξησε τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό κατά 5 ως 6 φορές περισσότερο στους ποντικούς και στους αρουραίους στις ίδιες δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες καρκινογένεσης. Μια αύξηση στα νεοπλάσματα μαστικών αδένων, υπόφυσης και ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος βρέθηκε στα τρωκτικά, μετά από χρόνια χορήγηση άλλων αντιψυχωσικών φαρμάκων και στα οποία η προλακτίνη θεωρήθηκε μεσολαβητική ουσία. Η σχετικότητα των ευρημάτων από την προλακτινική μεσολάβηση στους ενδοκρινικούς όγκους στα τρωκτικά με τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Μεταλλαξιγένεση: Σε *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμούς που πραγματοποιήθηκαν, δεν βρέθηκαν στοιχεία που να μαρτυρούν πιθανή μεταλλαξιογόνο δράση της ρισπεριδόνης.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ρισπεριδόνη δεν έδειξε να επηρεάζει τη γονιμότητα σε αρουραίους Wistar, σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής, σε δόσεις 0,1 ως 3 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε mg/m². Σε μια μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας σε σκύλους Beagle, στην οποία η ρισπεριδόνη χορηγήθηκε σε δόσεις 0,31 ως 5mg/kg, η κινητικότητα του ιέρματος και η συγκέντρωση ελαττώθηκαν σε δόσεις 0,6 ως 10 φορές την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Δοσοεξαρτώμενες μειώσεις σημειώθηκαν επίσης, στην τεστοστερόνη ορού στις ίδιες δόσεις. Η τεστοστερόνη ορού και οι παράμετροι σπέρματος ανέκαμψαν μερικώς, αλλά παρέμειναν ελαττωμένες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε αρουραίους ή σκύλους δεν σημειώθηκαν δόσεις στις οποίες δεν παρατηρείται δράση.

Κόση: Το ενδεχόμενο τερατογένεσης της ρισπεριδόνης μελετήθηκε σε τρεις μελέτες Segment It σε αρουραίους Wistar και Sprague-Dawley και σε μία μελέτη Segment II σε κουνέλια New Zealand. Η συχνότητα εμφάνισης διαμαρτιών της διάπλασης δεν ήταν αυξημένη συγκρινόμενη με δοκιμασία σε απογόνους των αρουραίων ή των κουνελιών σε δόσεις 0,4 ως 6 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, υπήρξε μια αύξηση στους θανάτους των νεογνών κατά τη διάρκεια των πρώτων

4 ημερών της γαλουχίας σε δόσεις 0,3 ως 3 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Δεν είναι γνωστό αν αυτοί οι θάνατοι οφείλονταν σε άμεση επίδραση στα έμβρυα ή στα νεογνά ή σε επιδράσεις στις μητέρες. Δεν υπήρχε δόση στην οποία δεν παρατηρείται δράση για αυξανόμενη θνησιμότητα σε νεογνά αρουραίων. Σε μια μελέτη Segment III, υπήρχε μια αύξηση σε θνησιγενή νεογνά αρουραίων σε δόση 1,5 φορά μεγαλύτερη από την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Μεταφορά της ρισπεριδόνης μέσω του πλακούντα παρατηρήθηκε σε νεογνά αρουραίων. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μία αναφορά περίπτωσης απλασίας του τυλώδους σώματος (ή μεσολοβίου) σε ένα νεογνό που εκτέθηκε σε ρισπεριδόνη στη μήτρα. Η αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με ρισπεριδόνη είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα:

• Πόσιμο διάλυμα:

Benzoic acid, Tartaric acid, Sodium hydroxide, Purified water

• Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 1mg, 3mg & 4mg:

Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Hypromellose, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Sodium lauryl sulfate,

Επικάλυψη: *Hypromellose 2910 5M P.A.S, Titanium dioxide E171, Talc, Propylene glycol.*

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 2mg:

Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Hypromellose, Magnesium stearate, Silicon dioxide, Sodium lauryl sulfate,

Επικάλυψη: *Hypromellose 2910 5M P.A.S, Titanium dioxide E171, Talc, Propylene glycol, Sunset yellow FCF E 110.*

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 6mg & 8mg:

Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Magnesium stearate, Silicon dioxide colloidal, Sodium lauryl sulfate,

Επικάλυψη: *Hypromellose 2910 5M P.A.S, Titanium dioxide E171, Talc, Propylene glycol.*

6.2 Ασμβατότητες:

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής:

• Πόσιμο διάλυμα: **36 μήνες**

• Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

1mg, 2mg, 3mg & 4mg: **36 μήνες**

6mg & 8mg: **24 μήνες**

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 1mg, 2mg, 3mg & 4mg:

Συσκευασία κυψελίδων (blisters) που περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Bt x 20 (BLIST 2 X 10)

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 6mg & 8mg:

Συσκευασία κυψελίδων (blisters) που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Bt x 28 (BLIST 4 X 7)

Πόσιμο διάλυμα:

Σκουρόχρωμο γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει 100 ml του πόσιμου διαλύματος (BOTTLE X 100ML) με βιδωτό πώμα ασφαλείας και επιπλέον δοσομετρική πιπέτα.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χαιρισμού:

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

HELP ABEE, Βαλαωρίτου 10, Μεταμόρφωση 144 52, Αττική. Τηλ.: 2102815353

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

- Πόσιμο διάλυμα: 48144/06/29-01-2007
- Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
 - 1mg: 48152/06/19-10-2007
 - 2mg: 48149/06/19-10-2007
 - 3mg: 48148/06/19-10-2007
 - 4mg: 48147/06/19-10-2007
 - 6mg: 48146/06/19-10-2007
 - 8mg: 48153/06/19-10-2007

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

- Πόσιμο διάλυμα: 48144/06/29-01-2007
- Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:
 - 1mg: 48152/06/19-10-2007
 - 2mg: 48149/06/19-10-2007
 - 3mg: 48148/06/19-10-2007
 - 4mg: 48147/06/19-10-2007
 - 6mg: 48146/06/19-10-2007
 - 8mg: 48153/06/19-10-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 19-10-2007