

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rispefar 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rispefar 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rispefar 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rispefar 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rispefar 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rispefar 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rispefar 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rispefar 0,5 mg περιέχει 0,5 mg ρισπεριδόνη
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rispefar 1 mg περιέχει 1 mg ρισπεριδόνη
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rispefar 2 mg περιέχει 2 mg ρισπεριδόνη
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rispefar 3 mg περιέχει 3 mg ρισπεριδόνη
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rispefar 4 mg περιέχει 4 mg ρισπεριδόνη
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rispefar 6 mg περιέχει 6 mg ρισπεριδόνη
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Rispefar 8 mg περιέχει 8 mg ρισπεριδόνη

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

0,5 mg: Καφέ, μακρόστενο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο 11 x 5,5 mm με διαχωριστική γραμμή και στις δύο όψεις.

1 mg: Λευκό, μακρόστενο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο 11 x 5,5 mm με διαχωριστική γραμμή και στις δύο όψεις.

2 mg: Πορτοκαλί, μακρόστενο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο 11 x 5,5 mm με διαχωριστική γραμμή και στις δύο όψεις.

3 mg: Κίτρινο, μακρόστενο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο 11 x 5,5 mm με διαχωριστική γραμμή και στις δύο όψεις.

4 mg: Πράσινο, μακρόστενο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο 11 x 5,5 mm με διαχωριστική γραμμή και στις δύο όψεις.

6 mg: Κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο με διάμετρο 8,0 mm με διαχωριστική γραμμή στη μία όψη.

8 mg: Πράσινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο με διάμετρο 8,0 mm με διαχωριστική γραμμή στη μία όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rispefar ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας:

Το Rispefar ενδύκνεται για την θεραπεία των μανιακών επεισοδίων μέτριας ή μεγάλης σοβαρότητας στην διπολική διαταραχή

Το Rispefar ενδύκνεται για την 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 RISPEFAR 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 τρόποι χορήγησης

Σχιζοφρένεια:

Ενήλικες

Το Risperfar μπορεί να χορηγείται 1-2 φορές την ημέρα.

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

Δόσεις άνω των 10 mg/ημέρα δεν έχουν καταδείξει ανώτερη αποτελεσματικότητα από χαμηλότερες δόσεις και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Η ασφάλεια δόσεων άνω των 16 mg/ημέρα δεν έχει αξιολογηθεί 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 1-2 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 Risperfar πρέπει να χορηγείται με πρόγραμμα μια φορά την ημέρα, ξεκινώντας με 2 mg ρισπεριδόνης. Προσαρμογές στην δοσολογία, εφόσον ενδείκνυνται, πρέπει να γίνονται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 24 ωρών και με αυξήσεις στη δοσολογία κατά 1mg ανά ημέρα. Η ρισπεριδόνη μπορεί να χορηγηθεί σε ευέλικτες δόσεις στο εύρος του 1 έως 6 mg ανα ημέρα για την βελτιστοποίηση των επιπέδων αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας του κάθε ασθενούς. Ημερήσιες δόσεις άνω των 6mg ρισπεριδόνης δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με επεισόδια μανίας.

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

Ηλικιωμένοι

Συνιστάται δόση έναρξης των 0,5mg δύο φορές την ημέρα. Η δοσολογία αυτή μπορεί να εξατομικευτεί με προσαρμογές των 0,5mg δύο φορές την ημέρα έως τα 1 με 2 mg δύο φορές την ημέρα. Δεδομένου ότι η κλινική εμπειρία στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένη, 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 των 0,25 mg δύο φορές την ημέρα. 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 RISPEFAR 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 των 0,25 mg μία φορά την ημέρα. 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 μία φορά την ημέρα.

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

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

Τρόπος χορήγησης

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

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

Μεταφορά από άλλα αντιψυχωσικά.

Όταν είναι ιατρικώς κατάλληλο, συνιστάται βαθμιαία διακοπή της προηγούμενης θεραπείας κατά την έναρξη της θεραπείας με RISPERDAL. Η ανάγκη για συνέχιση υφιστάμενων αντι-Παρκινσονικών φαρμάκων πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη ρισπεριδόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Συνολική θνησιμότητα

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια, οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά είχαν αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) σε μια μετα-ανάλυση 17 ελεγχόμενων δοκιμών άτυπων αντιψυχωσικών, στα οποία περιλαμβάνονταν και η ρισπεριδόνη. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με ρισπεριδόνη στον ίδιο πληθυσμό, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 4,0% για τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με το 3,1% για τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των 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).

Ταυτόχρονη χρήση με φουροσεμίδη

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές της ρισπεριδόνης 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 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 ακολούθησαν θεραπεία με φουροσεμίδη μαζί με ρισπεριδόνη παρατηρήθηκε σε δύο από τις τέσσερις κλινικές δοκιμές. Η ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης με άλλα διουρητικά (κυρίως διουρητικά θειαζίδης χρησιμοποιούμενα σε χαμηλή δόση) δεν συσχετίστηκε με παρόμοια ευρήματα.

Δεν έχει αναγνωρισθεί κανένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί αυτό το εύρημα και δεν παρατηρήθηκε καμία συνεπής εμφάνιση αιτίας θανάτου. Ωστόσο πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και να εκτιμώνται οι κίνδυνοι και τα οφέλη αυτού του συνδυασμού ή της ταυτόχρονης χορήγησης με άλλα ισχυρά διουρητικά πριν ληφθεί απόφαση χρήσης. Δεν εμφανίστηκε αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν άλλα διουρητικά ως συγχορηγούμενα φάρμακα μαζί με τη ρισπεριδόνη. Ανεξάρτητα της θεραπείας, η αφυδάτωση υπήρξε ένας συνολικός παράγων κινδύνου θνησιμότητας και, κατά συνέπεια, πρέπει να αποφεύγεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Εγκεφαλοαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (CAE)

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης (αυξημένη περίπου κατά 3 φορές) ανεπιθύμητων συμβαμάτων από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο (περιλαμβανομένων θανατηφόρων) και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη σε σύγκριση με ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (μέση ηλικία 85 έτη, εύρος 73-97 έτη). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα (pooled data) από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες 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% (33/1009) των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και στο 1,2% (8/712) των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των πιθανοτήτων (με ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης 95%) 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 RISPEFAR 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 RISPEFAR 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 RISPEFAR 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

Λόγω της δραστηριότητας της άλφα αναστολής της ρισπεριδόνης, μπορεί να προκύψει ορθοστατική υπόταση, ειδικά κατά την αρχική περίοδο τιτλοδότησης της δόσης. Κλινικώς σημαντική υπόταση έχει παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος με τη σύγχρονη χρήση ρισπεριδόνης και αντιυπερτασικής θεραπείας. Το RISPEFAR πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστές καρδιαγγειακές διαταραχές, (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαταραχές της αγωγιμότητας, αφυδάτωση, ελαττωμένο όγκο αίματος ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο) και η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται βαθμιαία όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης εάν εμφανισθεί υπόταση.

Συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας/εξωπυραμιδικά συμπτώματα (TD/EPS)

Φάρμακα με ιδιότητες ανταγωνιστικές των υποδοχέων ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση όψιμης δυσκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας ή/και του προσώπου. Η έναρξη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων είναι παράγων κινδύνου για την όψιμη δυσκινησία. Εάν εμφανιστούν σημάδια και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής χορήγησης όλων των αντιψυχωσικών.

Κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο (NMS)

Το κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, δυσκαμψία των μυών, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβαλλόμενο επίπεδο

συνείδησης και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης του ορού, έχει αναφερθεί ότι παρατηρείται με τα νευροληπτικά. Επιπρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύδλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτήν την περίπτωση, όλα τα αντιψυχωσικά συμπεριλαμβανομένου του Risperfar, πρέπει να διακοπεί.

Νόσοι: του Πάρκινσον και άνοια με σωμάτια Lewy

Οι ιατροί πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των ωφελειών όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και του Risperfar, σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ή άνοια με σωμάτια 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

Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις θεραπείας με Risperfar, Σε διαβητικούς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

Υπερπρολακτιναιμία

Μελέτες που έγιναν σε καλλιέργειες ιστών υποδεικνύουν ότι η ανάπτυξη των κυττάρων σε όγκους του μαστού σε ανθρώπους μπορεί να διεγείρεται από την προλακτίνη. Παρόλο που δεν έχει μέχρι στιγμής καταδειχθεί σαφής συσχέτισμός με τη χορήγηση αντιψυχωσικών σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σχετικό ιατρικό ιστορικό. Το RISPEFAR πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερπρολακτιναιμία και σε ασθενείς με πιθανούς όγκους σχετιζόμενους με την προλακτίνη.

Παράταση του QT

Η παράταση του 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 QT, βραδυκαρδία ή με διαταραχή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία), καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμιολογικών επιδράσεων, και κατά τη συνδυασμένη χρήση με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Επιληπτικοί σπασμοί

Το RISPEFAR 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 RISPEFAR 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 RISPEFAR 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.

Θρομβοεμβολή

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) με αντιψυχωσικά φάρμακα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, παρουσιάζουν συχνά παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VTE, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης VTE θα πρέπει να ταυτοποιούνται πριν από την θεραπεία με RISPEFAR και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Παιδιά και έφηβοι

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 προσεκτικά στον πληθυσμό αυτό, λόγω των πιθανών επιπτώσεων στην ικανότητα για μάθηση. 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). Οι μεταβολές στο ύψος σε μακροχρόνιες ανοικτές μελέτες επέκτασης ήταν εντός των αναμενόμενων ανάλογα με την ηλικία προτύπων. Οι επιδράσεις της μακροχρόνιας θεραπείας με ρισπεριδόνη στη σεξουαλική ωρίμανση και το ύψος δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Λόγω των δυνητικών επιδράσεων της παρατεταμένης υπερπρολακτιναιμίας στην ανάπτυξη και στη σεξουαλική ωρίμανση σε παιδιά και εφήβους, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τακτική κλινική αξιολόγηση της ενδοκρινολογικής κατάστασης, περιλαμβανομένων μετρήσεων του ύψους, του βάρους, της σεξουαλικής ωρίμανσης, της παρακολούθησης της έμμηνης λειτουργίας και άλλων επιδράσεων που πιθανά να σχετίζονται με την προλακτίνη.

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

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

Εκδοχα

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Πιθανότητα να επηρεάσει το RISPEFAR άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ρισπεριδόνη, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που έχουν επίσης δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ, των οπιοειδών, των αντιισταμινικών και των βενζοδιαζεπινών, λόγω αυξημένου κινδύνου καταστολής.

Το Risperfar μπορεί να δρα ανταγωνιστικά στη δράση της λεβοντόπας 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.

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

Το RISPEFAR δεν παρουσιάζει κλινικώς σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του λιθίου, του βαλπροϊκού, της διγοξίνης ή της τοπιραμάτης.

Πιθανότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το RISPEFAR

Η καρβαμαζεπίνη έχει δείξει ότι ελαττώνει τις συγκεντρώσεις του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος της ρισπεριδόνης στο πλάσμα. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη οι οποίες επίσης επάγουν το ηπατικό ένζυμο CYP 3A4 καθώς και την P-γλυκοπρωτεΐνη. Όταν γίνεται έναρξη λήψης ή διακοπή της λήψης καρβαμαζεπίνης ή των άλλων επαγωγέων του ηπατικού ενζύμου CYP 3A4/P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), ο ιατρός πρέπει να επαναξιολογή τη δοσολογία του RISPEFAR.

Η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, αναστολείς του CYP 2D6, αυξάνουν τη συγκέντρωση της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Αναμένεται ότι άλλοι αναστολείς του CYP 2D6, όπως η κινιδίνη, μπορεί να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα, με παρόμοιο τρόπο

Σε περιπτώσεις έναρξης ή διακοπής ταυτόχρονης χορήγησης φλουοξετίνης ή παροξετίνης, ο ιατρός πρέπει να επαναξιολογή τη δοσολογία του Risperfar.

Η βεραπαμίλη, ένας αναστολέας του CYP 3A4 και του P-gp, αυξάνει τη συγκέντρωση της ρισπεριδόνης στο πλάσμα.

Η γκαλανταμίνη και η δονεπεζίλη δεν παρουσιάζουν κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

Οι φαινοθειαζίνες, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μερικοί β-αναστολείς μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος

Η αμιτριπτυλίνη δεν έχει επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης, αλλά μόνο οριακά και τη βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η ερυθρομυκίνη, αναστολέας της CYP 3A4, δεν προκαλεί μεταβολή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη.

Η συνδυασμένη χρήση ψυχοδιεγερτικών (π.χ., μεθυλφαινιδάτης) με RISPEFAR σε παιδιά και εφήβους δεν μετέβαλλε τη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα του RISPEFAR.

Ανατρέξτε στην ενότητα 4.4 σχετικά με την αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, στους οποίους χορηγείται παράλληλα φουροσεμίδα.

Δεν συνιστάται η σύγχρονη χρήση από του στόματος RISPEFAR με παλιπεριδόνη, καθώς η παλιπεριδόνη είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης και ο συνδυασμός των δύο μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστική έκθεση στο ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ρισπεριδόνης σε έγκυες γυναίκες. Σύμφωνα με στοιχεία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμα εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε νεογνά ύστερα από τη χρήση ρισπεριδόνης κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ρισπεριδόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, αλλά έχουν παρουσιασθεί άλλες μορφές τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Επομένως, το RISPEFAR 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.

Γαλουχία

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, παρατηρήθηκε ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη απεκκρίνονται στο γάλα. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα 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.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το RISPEFAR 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). Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη συμβουλή να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανές έως ότου γίνει γνωστό κατά πόσο επηρεάζονται προσωπικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) (σε συχνότητα $\geq 10\%$) είναι: Παρκινσονισμός, κεφαλαλγία και αϋπνία.

Ακολουθούν όλες οι ΑΕΦ που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές).

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

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου ανάλογα με την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και τη Συχνότητα

Έρευνες

Συχνές

Αυξημένη προλακτίνη αίματος^a, Αυξημένο σωματικό βάρος

Όχι συχνές Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό, Αυξημένη γλυκόζη αίματος, Αύξηση Τρανσαμινασών, Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, Αυξημένη θερμοκρασία του σώματος, Αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων, Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος

Σπάνιες Μειωμένη θερμοκρασία του σώματος

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές Ταχυκαρδία

Όχι συχνές Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, Σκελικός αποκλεισμός, Κολπική μαρμαρυγή, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, Αίσθημα παλμών

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές Αναιμία, Θρομβοπενία

Σπάνιες Κοκκιοκυτταροπενία

Μη γνωστές Ακοκκιοκυτταραιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές Παρκινσονισμός^β, Κεφαλαλγία

Συχνές Ακαθυσία, Ζάλη, Τρόμος^β, Δυστονία^β, Υπνηλία, Καταστολή, Λήθαργος, Δυσκινησία

Όχι συχνές Μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα, Απώλεια συνείδησης, Συγκοπή, Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Δυσαρθρία, Διαταραχή στην προσοχή, Υπερβολικός ύπνος, Ζάλη θέσης, Διαταραχή ισορροπίας, Βραδυκινησία, Διαταραχή λόγου, Μη φυσιολογικός συντονισμός, Υπαισθησία

Σπάνιες Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, Διαβητικό κόμα, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Εγκεφαλική ισχαιμία, Διαταραχή κίνησης

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές Όραση θαμπή

Όχι συχνές Επιπεφυκίτιδα, Υπεραιμία του οφθαλμού, Οφθαλμικό έκκριμα, Οίδημα του οφθαλμού, Ξηροφθαλμία, Δακρύρροια αυξημένη, Φωτοφοβία

Σπάνιες Οπτική οξύτητα μειωμένη, Συστροφή του οφθαλμικού βολβού, Γλαύκωμα

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Ωταλγία, Εμβοές

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές Δύσπνοια, Επίσταξη, Βήχας, Ρινική συμφόρηση, Φαρυγγολαρυγγικό Άλγος

Όχι συχνές Συριγμός, Πνευμονία από εισρόφηση, Πνευμονική συμφόρηση, Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, Ρόγχοι, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού, Δυσφωνία

Σπάνιες Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, Υπεραερισμός

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές Έμετος, Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Ξηροστομία, Στομαχικές ενοχλήσεις

Όχι συχνές Δυσφαγία, Γαστρίτιδα, Ακράτεια κοπράνων, Κόπρωμα
Σπάνιες Εντερική απόφραξη, Παγκρεατίτιδα, Οίδημα χειλών, Χειλίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές Ενούρηση

Όχι συχνές Δυσουρία, Ακράτεια ούρων, Συχοουρία

Διαταραχές το δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές Εξάνθημα, Ερύθημα
Όχι συχνές Αγγειοοίδημα, Βλάβη δέρματος, Διαταραχή δέρματος, Κνησμός, Ακμή, Δυσχρωματισμός δέρματος, Αλωπεκία, Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, Ξηροδερμία, Υπερκεράτωση
Σπάνιες Πιτυρίδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές Αρθραλγία, Οσφυαλγία, Άλγος στα άκρα
Όχι συχνές Μυϊκή αδυναμία, Μυαλγία, Αυχεναλγία, Διόγκωση άρθρωσης, Στάση σώματος μη φυσιολογική, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Σπάνιες Ραβδομυόλυση

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Σπάνιες Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές Αυξημένη όρεξη, Μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές Ανορεξία, Πολυδιψία
Πολύ σπάνιες Διαβητική κετοξέωση
Μη γνωστές Δηλητηρίαση από ύδωρ

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές Πνευμονία, Γρίπη, Βρογχίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουρολοιμώξη
Όχι συχνές Κολίτιδα, Ιογενής λοίμωξη, Λοίμωξη του ωτός, Αμυγδαλίτιδα, Κυτταρίτιδα, Μέση ωτίτιδα, Λοίμωξη του οφθαλμού, Εντοπισμένη λοίμωξη, Δερματίτιδα από ακάρεα, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Κυστίτιδα, Ονυχομυκητίαση
Σπάνιες Μέση ωτίτιδα χρόνια

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές Υπόταση, Ορθοστατική υπόταση, Έξαψη
Άγνωστης συχνότητας Περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής περιλαμβανομένων και περιστατικών πνευμονικής εμβολής και περιστατικών εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές Πυρεξία, Κόπωση, Οίδημα περιφερικό, Εξασθένηση, Θωρακικό άλγος
Όχι συχνές Οίδημα προσώπου, Διαταραχές στο βάδισμα, Μη φυσιολογική αίσθηση του εαυτού, Νωθρότητα, Γριπώδης συνδρομή, Δίψα, Θωρακική δυσφορία, Ρίγη
Σπάνιες Γενικευμένο οίδημα, Υποθερμία, Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, Περιφερική ψυχρότητα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Μη γνωστές	Αναφυλακτική αντίδραση

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Σπάνιες Ίκτερος

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές	Αμηνόρροια, Σεξουαλική δυσλειτουργία, Στυτική δυσλειτουργία, Διαταραχές εκσπερμάτισης, Γαλακτόρροια, Γυναικομαστία, Διαταραχές εμμήνου ρύσης, Κολπικό έκκριμα
Μη γνωστές	Πριαπισμός

Ψυχιατρικές διαταραχές

Πολύ συχνές	Αϋπνία
Συχνές	Αγχος, Διέγερση, Διαταραχή ύπνου
Όχι συχνές	Συγχυτική κατάσταση, Μανία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Νωθρότητα, Νευρικότητα
Σπάνιες	Ανοργασμία, Αμβλυνση της διάθεσης

^a Η υπερπρολακτιναμία μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσει σε γυναικομαστία, διαταραχές της έμμηνου ρύσεως, αμηνόρροια, γαλακτόρροια.

^b Μπορεί να συμβεί εξωπυραμιδική διαταραχή. Παρκινσονισμός (υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελετική δυσκαμψία, παρκινσονισμό, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σημείο οδοντωτού τροχού, βραδυκινησία, υποκινησία, καθηλωμένο προσωπείο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα και μεσόφρυο αντανακλαστικό μη φυσιολογικό). Ακαθησία (ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία, και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών), τρόμος, δυσκινησία (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χορειοσθένωση, αθέτωση και μυόκλονο), δυστονία.

Η δυστονία περιλαμβάνει δυστονία, μυϊκούς σπασμούς, υπέρτονια, ραιβόκρानο, μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, μυϊκή σύσπαση, βλεφαρόσπασμο, κίνηση των οφθαλμών, παράλυση γλώσσας, σπασμό προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονος, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονο, σπασμό της γλώσσας και τρισμό. Ο τρόμος περιλαμβάνει τρόμο και παρκινσονικό τρόμο ηρεμίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι έχει περιληφθεί ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων, τα οποία δεν έχουν απαραίτητα εξωπυραμιδική προέλευση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της 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, τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT και έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά, περιλαμβάνουν κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, αιφνίδιο θάνατο, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes).

Αύξηση σωματικού βάρους

Τα ποσοστά των ενήλικων ασθενών με σχιζοφρένεια που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και εικονικό φάρμακο και οι οποίοι πληρούσαν το κριτήριο αύξησης βάρους κατά > 7% του σωματικού βάρους συγκρίθηκαν στο σύνολο των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 και 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

εμφάνιση αύξησης σωματικού βάρους > 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 με παιδιά και εφήβους 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 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 ΑΕΦ που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συχνότητα 1,4% και 1,5%, αντίστοιχα, σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Επιπροσθέτως, οι ακόλουθες ΑΕΦ αναφέρθηκαν με συχνότητα >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.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι ακόλουθες ΑΕΦ αναφέρθηκαν με συχνότητα >5% σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 5 έως 17 ετών) και με τουλάχιστον διπλάσια συχνότητα 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.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά τα αναφερόμενα σημεία και συμπτώματα εμφανίζονται σαν επαύξηση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων του Rispefar. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία, και υπόταση και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί υπερδοσολογίες με λήψη έως και 360 mg. Οι διαθέσιμες πληροφορίες υποδεικνύουν ένα ευρύ περιθώριο ασφαλείας. Σε έναν ασθενή με υποκαλιαιμία, ο οποίος έλαβε 360 mg, αναφέρθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί επιμήκυνση του διαστήματος QT και σπασμοί. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) έχει αναφερθεί σε σχέση με τη συνδυασμένη υπερδοσολογία RISPEFAR και παροξετίνης.

Σε περιπτώσεις 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. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο γαστρικής πλύσης (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι αναίσθητος) και χορήγησης ενεργού άνθρακα μαζί με ένα καθαρτικό μόνο όταν η λήψη του φαρμάκου έγινε λιγότερο από μία ώρα

πριν. Πρέπει ν' αρχίσει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση, η οποία θα περιλαμβάνει και συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο για την ανάδειξη πιθανών αρρυθμιών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Risperidone. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα. Η υπόταση και η κυκλοφορική κατάρρευση πρέπει να αντιμετωπισθούν με κατάλληλα μέτρα, όπως η χρήση ενδοφλεβίων υγρών ή/και συμπαθομιμητικών ουσιών. Πρέπει να συνεχίζονται στενή ιατρική παρακολούθηση και έλεγχος μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός N 05 AX 08

Μηχανισμός δράσης

Η ρισπεριδόνη είναι ένας επιλεκτικός μονοαμινεργικός ανταγωνιστής με υψηλή συγγένεια τόσο με τους σεροτονεργικούς υποδοχείς 5-HT₂ όσο και με τους ντοπαμινεργικούς D₂ υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη δεσμεύεται επίσης από αδρενεργικούς υποδοχείς άλφα₁ και, με χαμηλότερη συγγένεια, από αδρενεργικούς υποδοχείς άλφα₂. Η ρισπεριδόνη δεν έχει συγγένεια με χολινεργικούς υποδοχείς. Παρόλο που η ρισπεριδόνη είναι ισχυρός ανταγωνιστής των D₂ υποδοχέων, γεγονός που θεωρείται ότι βελτιώνει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί μικρότερου βαθμού καταστολή της κινητικής δραστηριότητας και επαγωγή καταληψίας σε σύγκριση με τα κλασικά νευροληπτικά φάρμακα. Ο ισορροπημένος ανταγωνισμός της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να μειώνει την τάση πρόκλησης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών και να επεκτείνει τη θεραπευτική δράση και στα αρνητικά συμπτώματα και στις διαταραχές του συναισθήματος της σχιζοφρένειας.

Φαρμακοδυναμική δράση

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 2500 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, χορηγούμενα 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, χορηγούμενα 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 από 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 στη ρισπεριδόνη των 2 έως 8 mg/ημέρα ή στην 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 πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, δηλ. στη μεταβολή από τη γραμμή αναφοράς 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 > 50% στη συνολική βαθμολογία της YMRS από τη γραμμή αναφοράς 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 τη γραμμή αναφοράς 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 μια από τις δύο διπλά τυφλές μελέτες διάρκειας 3 εβδομάδων σε περίπου 300 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για διπολική διαταραχή τύπου Ι. 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 πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, δηλ. στη μεταβολή από τη γραμμή αναφοράς 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 καρμπαμαζεπίνη δεν ήταν ανώτερη του λιθίου, του βαλπροϊκού ή της καρμπαμαζεπίνης μόνο, στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας της YMRS. Μία πιθανή εξήγηση για την αποτυχία αυτής της μελέτης ήταν η επαγόμενη από την καρμπαμαζεπίνη κάθαρση της ρισπεριδόνης και της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης, η οποία οδηγούσε σε υποθεραπευτικά επίπεδα ρισπεριδόνης και 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης. Όταν η ομάδα της καρμπαμαζεπίνης αποκλείσθηκε 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 1150 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 συνεπής 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 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).

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 πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, δηλ. στη μεταβολή από τη γραμμή αναφοράς στην υποκλίμακα Προβλημάτων Διαγωγής της Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) στην 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 την από του στόματος χορήγηση, επιτυγχάνοντας κορυφαίες τιμές συγκέντρωσης στο πλάσμα εντός 1 έως 2 ωρών. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης είναι 70% (CV=25%). Η σχετική από του 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-ρಿಸπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός 4-5 ημερών από τη χορήγηση.

Κατανομή

Η ρισπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2 l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη δεσμεύεται από τη λευκωματίνη και από το α -1-γλυκοπρωτεϊνικό οξύ. Το ποσοστό της σύνδεσης της ρισπεριδόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 90%, και της 9-υδροξυ-ρτισπεριδόνης είναι 77%.

Βιομετασχηματισμός και απομάκρυνση

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP 2D6 στην 9-υδροξυ-ρτισπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια φαρμακολογική δράση με την ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρτισπεριδόνη αποτελούν το ενεργό αντιψυχωσικά κλάσμα. Το CYP 2D6 υπόκειται σε γενετικό πολυμορφισμό. Άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα προς το CYP 2D6 μετατρέπουν ταχέως τη ρισπεριδόνη σε 9-υδροξυ-ρτισπεριδόνη, ενώ άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα προς το CYP2D6 τη μετατρέπουν πιο αργά. Παρότι τα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης και υψηλότερες συγκεντρώσεις 9-υδροξυ-ρτισπεριδόνης από ότι τα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, η συνδυασμένη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και της 9-υδροξυ-ρτισπεριδόνης (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 CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 και CYP 3A5. 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-ρτισπεριδόνη αντιπροσωπεύουν το 35-45% της από του στόματος χορηγούμενης 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-ρτισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος είναι 24 ώρες.

Γραμμικότητα

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

Ηλικιωμένοι, ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Μία μελέτη εφάπαξ δόσης ρισπεριδόνης έδειξε κατά μέσο όρο 43% υψηλότερες δραστικές συγκεντρώσεις του αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα, 38% μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και μειωμένη κάθαρση του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος κατά 30% σε ηλικιο μένους. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια παρατηρήθηκαν υψηλότερες δραστικές συγκεντρώσεις του αντιψυχωσικού κλάσματος στο πλάσμα και μειωμένη απομάκρυνση του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος κατά 60% κατά μέσο όρο. Οι συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν φυσιολογικές σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, αλλά το μέσο ελεύθερο κλάσμα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα ήταν αυξημένο κατά περίπου 35%.

Παιδιατρικοί ασθενείς

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

Φύλο, φυλή και κάπνισμα

Μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση 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 δοσοεξαρτώμενες ενέργειες στο γεννητικό σύστημα των αρσενικών και των θηλυκών και στον μαζικό αδέν. Αυτές οι επιδράσεις συσχετίστηκαν με τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης ορού, που ήταν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους ντοπαμινεργικούς D2 υποδοχείς.

Επιπλέον, μελέτες καλλιέργειας ιστού υποδηλώνουν ότι η ανάπτυξη των κυττάρων σε όγκους μαστού στον άνθρωπο μπορεί να διεγερθεί από 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 κροφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Η ρισπεριδόνη δεν ήταν γονιδοτοξική σε μία πληθώρα δοκιμασιών. Σε μελέτες καρκινογένεσης με από του 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 με τον κίνδυνο παρόμοιων όγκων 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

Πυρήνας δισκίων

Μονοϋδρική λακτόζη. Άμυλο αραβοσίτου. Λαυρικό θειικό νάτριο. Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική. Υπρομελλόζη. Ανυδρο κolloειδές πυριτίου. Στεατικό μαγνήσιο

Επίστρωση λεπτού υμένιου

Υπρομελλόζη. Διοξείδιο τιτανίου (E171). Προπυλενογλυκόλη. Ταλκ.

Πρόσθετα έκδοχα

0,5 mg: Opadry Brown: Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο, κόκκινο και μαύρο (E172)

1 mg: Opadry White: Διοξείδιο τιτανίου (E171)

2 mg: Opadry Orange: Κίτρινο Sunset (E110)

3 mg: Opadry Yellow: Κίτρινο κινολίνης (E 104)

4 mg: Opadry Green: Ινδικοτίνη (E 132), Κίτρινο κινολίνης (E 104)

6 mg: Opadry Yellow: Κίτρινο κινολίνης (E 104)

8 mg: Opadry Green: Ινδικοτίνη (E 132), Κίτρινο κινολίνης (E 104)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Καμία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blister (PVC/PE/PVDC αλουμινίου).

Εγκεκριμένες συσκευασίες

0.5 mg: 20, 50 και 60

1 mg: 6, 20, 50, 60 και 100

2 mg: 20, 50, 60 και 100

3 mg: 20, 50, 60 και 100

4 mg: 6, 20, 28, 30, 50, 60 και 100

6 mg: 20, 28, 50, και 60

8 mg: 28 και 50

Συσκευασίες που κυκλοφορούν στο εμπόριο :

1 mg: 60 δισκία

2 mg: 60 δισκία

3 mg: 60 δισκία

4 mg: 60 δισκία

6 mg: 60 δισκία

8 mg: 50 δισκία

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Specifar ABEE, 28^{ης} Οκτωβρίου 1, 123 51, Αγ. Βαρβάρα, Αθήνα, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

0,5 mg: 13008/2-3-2007

1 mg: 13009/2-3-2007

2 mg: 13010/2-3-2007

3 mg: 13011/2-3-2007

4 mg: 13012/2-3-2007

6 mg: 13013/2-3-2007

8 mg: 13014/2-3-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

2 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

8 Μαρτίου 2010

11. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή