

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Risperidone Teva 1 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Risperidone Teva 2 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Risperidone Teva 3 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Risperidone Teva 4 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg ρισπεριδόνης.

2 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg ρισπεριδόνης.

3 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg ρισπεριδόνης.

4 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg ρισπεριδόνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

1 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 154 mg λακτόζης.

2 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 153 mg λακτόζης.

3 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 230 mg λακτόζης.

4 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 306 mg λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

1 mg: Λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά δισκία, διαμέτρου περίπου 8 mm και πάχους περίπου 3,5 mm, με τυπωμένη την ένδειξη RIS 1 και διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και διαχωριστική γραμμή στην άλλη πλευρά.

2 mg: Μπεζ, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά δισκία, διαμέτρου περίπου 8 mm και πάχους περίπου 3,5 mm, με τυπωμένη την ένδειξη RIS 2 και διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και διαχωριστική γραμμή στην άλλη πλευρά.

3 mg: Κίτρινα, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά δισκία, διαμέτρου περίπου 9,5 mm και πάχους περίπου 4 mm, με τυπωμένη την ένδειξη RIS 3 και διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και διαχωριστική γραμμή στην άλλη πλευρά.

4 mg: Πράσινα, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά δισκία, διαμέτρου περίπου 10,5 mm και πάχους περίπου 4,5 mm, με τυπωμένη την ένδειξη RIS 4 και διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και διαχωριστική γραμμή στην άλλη πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Η ρισπεριδόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.
- Η ρισπεριδόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων μέτριας ή μεγάλης σοβαρότητας στη διπολική διαταραχή.
- Η ρισπεριδόνη 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.

- Η ρισπεριδόνη 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

Η ρισπεριδόνη 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 εξωπυραμιδικών 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.

Μανιακά επεισόδια σε διπολική διαταραχή

Ενήλικες

Η ρισπεριδόνη πρέπει να χορηγείται με πρόγραμμα μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας με 2 mg ρισπεριδόνης. Προσαρμογές στη δοσολογία, εάν ενδείκνυται, πρέπει να γίνονται κατά διαστήματα όχι μικρότερα των 24 ωρών και με αυξήσεις στη δοσολογία κατά 1 mg ανά ημέρα. Η ρισπεριδόνη μπορεί να

χορηγηθεί σε ευέλικτες δόσεις στο εύρος του 1 έως 6 mg ανά ημέρα προκειμένου να βελτιστοποιηθεί το επίπεδο αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας του κάθε ασθενή. Ημερήσιες δόσεις άνω των 6 mg ρισπεριδόνης δεν έχουν ερευνηθεί σε ασθενείς με επεισόδια μανίας.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχής χρήση της ρισπεριδόνης 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 να εξατομικευτεί με προσαρμογές 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 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.

Η ρισπεριδόνη 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 της ρισπεριδόνης πρέπει να εκτιμάται και να δικαιολογείται σε τακτική βάση.

Η ρισπεριδόνη 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.

Η ρισπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Τρόπος χορήγησης

Η ρισπεριδόνη προορίζεται για από του στόματος χρήση. Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση της ρισπεριδόνης.

Κατά τη διακοπή, συνιστάται βαθμιαία απόσυρση. Έχουν περιγραφεί πολύ σπάνια οξέα συμπτώματα στέρησης περιλαμβανομένης 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 ακαθισία, δυστονία και δυσκινησία).

Αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά.

Όταν είναι ιατρικώς κατάλληλο, συνιστάται βαθμιαία διακοπή της προηγούμενης θεραπείας κατά την έναρξη της θεραπείας με ρισπεριδόνη. Επίσης, εάν είναι ιατρικώς κατάλληλο, όταν μεταφέρονται ασθενείς από μακράς διάρκειας (depot) αντιψυχωσικά, να γίνεται η έναρξη της θεραπείας ρισπεριδόνης στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης ένεσης. Η ανάγκη για συνέχιση υφιστάμενων αντι-Παρκισονικών 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 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). Δεδομένα από δύο μελέτες παρατήρησης μεγάλου μεγέθους επέδειξαν ότι τα ηλικιωμένα άτομα με άνοια τα οποία λαμβάνουν θεραπεία με συμβατικά αντιψυχωσικά παρουσιάζουν επίσης ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να δοθεί μία σταθερή εκτίμηση του ακριβούς μεγέθους κινδύνου και ο λόγος του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστός. Ο βαθμός στον

οποίο τα αποτελέσματα της αυξημένης θνησιμότητας στις μελέτες παρατήρησης μπορούν να αποδοθούν σε αντιψυχωσικά φάρμακα και όχι σε κάποιο(α) χαρακτηριστικό(ά) του ασθενούς δεν είναι ξεκάθαρο.

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.

Ταυτόχρονη χρήση ρισπεριδόνης με άλλα διουρητικά (κυρίως θειαζιδικά διουρητικά που χρησιμοποιούνται σε μικρές δόσεις) δεν συνδέθηκε με παρόμοια ευρήματα.

Δεν έχει αναγνωρισθεί κανένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί αυτό το εύρημα και δεν παρατηρήθηκε σύνθετος 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

Σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στον πληθυσμό με άνοια, παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κατά περίπου 3 φορές κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβαμάτων από διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου 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% (33/1009) 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 (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. Η ρισπεριδόνη 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 της ρισπεριδόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο προδιάθεσης για εγκεφαλικό επεισόδιο σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Πρέπει να επιστάται 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.

Η ρισπεριδόνη 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 της ρισπεριδόνης στους α-υποδοχείς, μπορεί να εμφανισθεί (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. Η ρισπεριδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγωγιμότητα μη φυσιολογική, αφυδάτωση, ελαττωμένο όγκο αίματος ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο) και η δοσολογία πρέπει να τιτλοδοτείται βαθμιαία όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης εάν εμφανισθεί υπόταση.

Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης. Η ακοκκιοκυτταραιμία έχει αναφερθεί πολύ σπάνια (< 1/10.000 ασθενείς) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικού χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων ή φαρμακογενούς λευκοπενίας/ουδετεροπενίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και η διακοπή της ρισπεριδόνης πρέπει να εξετάζεται με το πρώτο σημείο κλινικά σημαντικής μείωσης του αριθμού των λευκοκυττάρων, απουσία άλλων αιτιολογικών παραγόντων.

Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πυρετό ή άλλα συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης και να λάβουν κατάλληλη θεραπεία εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα ή σημεία. Οι ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1 x 10⁹/L) πρέπει να διακόπτουν τη ρισπεριδόνη και να υποβάλλονται σε παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων τους μέχρι την ανάρρωση.

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 οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα ψυχοδιεργετικά (π.χ. μεθυλφαινιδάτη) και ρισπεριδόνη, καθώς ενδέχεται να εμφανιστούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα κατά την τιτλοποίηση ενός ή και των δύο φαρμάκων. Συνιστάται η σταδιακή απόσυρση της θεραπείας διέγερσης (βλ. 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 (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να διακοπούν όλα τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης και της ρισπεριδόνης.

Νόσος του Πάρκινσον και άνοια με σωμάτια Lewy

Οι ιατροί πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των ωφελειών όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένης και της ρισπεριδόνης, 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 και σακχαρώδης διαβήτης

Έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης και παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη κατά τη διάρκεια θεραπείας με ρισπεριδόνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προϋπάρχουσα αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία μπορεί να είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί συσχέτιση με κετοξέωση και σπάνια με διαβητικό κώμα. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, σύμφωνα με τις χρησιμοποιούμενες αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιοδήποτε άτυπο αντιψυχωσικό, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, 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 βάρους με τη χρήση ρισπεριδόνης. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση του σωματικού βάρους.

Υπερπρολακτιναιμία

Η υπερπρολακτιναιμία είναι μια κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με ρισπεριδόνη. Η αξιολόγηση των επιπέδων της προλακτίνης στο πλάσμα του αίματος ενδείκνυται 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, και γαλακτόρροια).

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. Η ρισπεριδόνη 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, υπομαγνησιαίμία), 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

Η ρισπεριδόνη 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 ρισπεριδόνη εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της 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 η ρισπεριδόνη 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

Κατά τις προκλινικές μελέτες της ρισπεριδόνης παρατηρήθηκε αντιεμετική δράση. Η δράση αυτή, εφόσον εμφανίζεται στον άνθρωπο, μπορεί να καλύψει τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας όσον αφορά συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή καταστάσεις, όπως η εντερική απόφραξη, το σύνδρομο Reye και οι όγκοι στον εγκέφαλο.

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 (βλ. παράγραφο 4.2).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με αντιψυχωσικά, παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πρέπει να προσδιορίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρισπεριδόνη και 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, όπως η ρισπεριδόνη (βλ. 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 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). Η παρακολούθηση του σωματικού βάρους πριν την έναρξη της θεραπείας και η τακτική παρακολούθηση του σωματικού βάρους συνιστώνται. 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.

Τα αποτελέσματα από μια μικρή μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έδειξαν ότι τα άτομα ηλικίας 8-16 ετών που εκτίθενται σε ρισπεριδόνη, ήταν κατά μέσο όρο περίπου 3,0 έως 4,8 cm ψηλότερα από όσους έλαβαν άλλα άτυπα 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 αποτέλεσμα καλύτερου ελέγχου της υποκείμενης νόσου καταλήγοντας σε αύξηση της γραμμικής ανάπτυξης.

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.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 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

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 ανισορροπία στους ηλεκτρολύτες (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία), βραδυκαρδία, ή με εκείνα που αναστέλλουν τον ηπατικό μεταβολισμό της ρισπεριδόνης. Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός και όχι πλήρης.

Φάρμακα που δρουν κεντρικά 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 σύγχρονη χρήση ρισπεριδόνης και αντιυπερτασικής θεραπείας.

Παλιπεριδόνη

Η ταυτόχρονη χρήση της από στόματος ρισπεριδόνης μαζί 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.

Ψυχοδιεργετικά

Η συνδυασμένη χρήση ψυχοδιεργετικών (π.χ. μεφυλφαινιδάτη) με ρισπεριδόνη μπορεί να οδηγήσει σε εξωπυραμιδικά συμπτώματα κατά την μεταβολή της μίας ή και των δύο θεραπειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη φαρμακοκινητική

Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση της ρισπεριδόνης.

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2D6, και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A4. Αμφότερες η ρισπεριδόνη και ο δραστικός μεταβολίτης 9-υδροξυρಿಸπεριδόνη 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. Οι υψηλότερες δόσεις 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 CYP 2D6, 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 της ρισπεριδόνης.

Αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-gp

Η συγχορήγηση της ρισπεριδόνης με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και/ή της P-gp 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 P-gp, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση της ρισπεριδόνης.

Επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-gp

Η συγχορήγηση της ρισπεριδόνης με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 και/ή της P-gp 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 P-gp, ο ιατρός θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη δόση της ρισπεριδόνης. 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) μαζί 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 έδειξαν 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 πλάσματος στο πλάσμα.

Αντιχολινεστεράσες

- Η δονεπεξίλη και η γαλανταμίνη, 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. φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη οι οποίες επίσης επάγουν το ηπατικό ένζυμο CYP 3A4, 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.

Αντιμωκτησιακά

- 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-υδροξυρισπεριδόνης 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, από τη στιγμή που 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 και του 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 αμιτριπτυλίνη 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 φουροσεμίδα

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

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 (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένης της ρισπεριδόνης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένων των εξωπυραμидικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η ρισπεριδόνη 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-υδροξυ-ρτισπεριδόνη απεκκρίνονται στο γάλα. Έχει καταδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδροξυ-ρτισπεριδόνη 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 με άλλα φάρμακα τα οποία ανταγωνίζονται τους D2 υποδοχείς της ντοπαμίνης, η ρισπεριδόνη αυξάνει τα επίπεδα της προλακτίνης. Η υπερπρολακτιναιμία μπορεί να αναστείλει την GnRH του υποθαλάμου, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης των γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να διαταράξει την αναπαραγωγική λειτουργία μέσω της αναστολής της στεροειδογένεσης από τους γονάδες, σε γυναίκες και σε άνδρες ασθενείς.

Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις στις μη κλινικές μελέτες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ρισπεριδόνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, 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 μηχανές, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) (σε συχνότητα $\geq 10\%$) είναι: Παρκινσονισμός, καταστολή/υπνηλία, κεφαλαλγία και αϋπνία. Οι ΑΕΦ που φάνηκαν ότι είναι δοσοεξαρτώμενες είναι ο παρκινσονισμός και η ακαθισία.

Ακολουθούν όλες οι ΑΕΦ που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές και με την εμπειρία κατά την κυκλοφορία της ρισπεριδόνης μέσω της συχνότητας της κατηγορίας που εκτιμήθηκε από τις κλινικές μελέτες. 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 $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

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

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		πνευμονία, βρογχίτιδα, λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γγοριτίδα, ουρολοιμώξη, λοιμώξη του ωτός, γρίπη	λοιμώξη του αναπνευστικού συστήματος, κυστίτιδα, λοιμώξη του οφθαλμού, αμυγδαλίτιδα, ονχομυκητίαση, κυτταρίτιδα, εντοπισμένη λοιμώξη, ιογενής λοίμωξη, δερματίτιδα από ακάρεα	λοιμώξη	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			ουδετεροπενία, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης, αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων	ακοκκιοκυτταραιμία ^γ	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία	αναφυλακτική αντίδραση ^γ	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υπερπρολακτιναιμία ^α		απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, υπαρξη γλυκόζης στα ούρα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη όρεξη, μειωμένη όρεξη	σακχαρώδης διαβήτης ^β , υπεργλυκαιμία, πολυδιψία, μειωμένο σωματικό βάρος, ανορεξία, αυξημένη χοληστερόλη αίματος	δηλητηρίαση με νερό ^γ , υπογλυκαιμία, υπερινσουλιναιμία ^γ , αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος	διαβητική κετοξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία ^δ	διαταραχή ύπνου, διέγερση, κατάθλιψη, άγχος	μανία, συγχυτική κατάσταση, μειωμένη γενετήσια ορμή, νευρικότητα, εφιάλτης	αμβλύ συναίσθημα, ανοργασμία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	καταστολή/ υπνηλία, παρκινσονισμός ^δ , κεφαλαλγία	ακαθυσία ^δ , δυστονία ^δ , ζάλη, δυσκινησία ^δ , τρόμος	όψιμη δυσκινησία, εγκεφαλική ισχαιμία, έλλειψη αντίδρασης σε ερεθίσματα, απώλεια συνείδησης, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σπασμός ^δ , συγκοπή, ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, διαταραχή της ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, ζάλη θέσης, διαταραχή στην προσοχή, δυσαρθρία, δυσγευσία, υποαισθησία, παραισθησία	κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, διαβητικό κώμα, τρόμος κεφαλής	
Οφθαλμικές διαταραχές		όραση θαμπή, επιπεφυκίτιδα,	φωτοφοβία, ξηροφθαλμία, δακρύρροια αυξημένη, υπεραιμία του οφθαλμού	γλαύκωμα, διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού, συστροφή του οφθαλμικού βολβού, εφελκίδα του χεϊλους του βλεφάρου, σύνδρομο χαλαρής ίριδας (μη εγχειρήσιμο) ^γ	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, διαταραχή αγωγιμότητας, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, βραδυκαρδία, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών	φλεβοκομβική αρρυθμία	

Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη	πνευμονική εμβολή, φλεβική θρόμβωση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		δύσπνοια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, επίσταξη, ρινική συμφόρηση	πνευμονία από εισρόφηση, πνευμονική συμφόρηση, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, ρόγχοι, συριγμός, δυσφωνία, αναπνευστική διαταραχή	σύνδρομο άνοιας στον ύπνο, υπεραερισμός,	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, οδονταλγία	ακράτεια κοπράνων, κοπρόλιθος, 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, δυσχρωματισμός δέρματος, ακμή, σημηγατορροϊκή δερματίτιδα, διαταραχή δέρματος, βλάβη δέρματος	φαρμακευτικό εξάνθημα, πιτυρίδα	αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία, αρθραλγία	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, στάση σώματος μη φυσιολογική, δυσκαμψία άρθρωσης, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία	ραβδομύλωση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		ακράτεια ούρων	πολλακιουρία, κατακράτηση ούρων, δυσουρία		
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου				σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκων των νεογνών ^γ	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές εκσπερμάτισης, αμηνόρροια, διαταραχές έμμηνο ρύσης ^δ , γυναικομαστία, γαλακτόρροια σεξουαλική δυσλειτουργία, μαστοδυνία, δυσανεξία μαστού, κολπικό έκκριμα	πριαπισμός ^γ , καθυστέρηση έμμηνο ρύσης, διόγκωση μαστού, διόγκωση μαστού, έκκριση μαστού	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα ^δ , πυρεξία, θωρακικό άλγος, εξασθένηση, κόπωση, άλγος	οίδημα προσώπου, ρίγη, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μη φυσιολογικό βάδισμα, δίψα, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, μη φυσιολογικό αίσθημα δυσφορία	υποθερμία, μειωμένη θερμοκρασία σώματος, περιφερική αίσθηση ψύχους, σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, σκλήρυνση ^γ	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα,	ίκτερος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		πτώση	άλγος κατά τους θεραπευτικούς χειρισμούς		

- ^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, ο σακχαρώδης διαβήτης αναφέρθηκε 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 ρισπεριδόνη.
- ^γ Δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές αλλά παρατηρήθηκαν στο περιβάλλον μετά την κυκλοφορία της ρισπεριδόνης.
- ^δ 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 αντανάκλαστικό μη φυσιολογικό, παρκινσονικό τρόπο ηρεμίας), **ακαθησία** (ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία, και σύνδρομο ανήσυχων ποδών), τρόμος, **δυσκινησία** (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χροιοαθέτωση, αθέτωση και μυόκλωνο), δυστονία. **Η δυστονία** περιλαμβάνει δυστονία, υπερτονία, ραιβόκρανο, μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, μυϊκή σύσπαση, βλεφαρόσπασμο, κίνηση των οφθαλμών, παράλυση γλώσσας, σπασμό προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονος, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονο, σπασμό της γλώσσας και τρισμό. Πρέπει να σημειωθεί ότι έχει περιληφθεί ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων, τα οποία δεν έχουν απαραίτητα εξωπυραμιδική προέλευση. **Η αϋπνία** περιλαμβάνει: αρχική αϋπνία, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου. **Ο σπασμός** περιλαμβάνει: σπασμό γενικευμένης επιληψίας. **Οι διαταραχές της έμμηνου ρύσης** περιλαμβάνουν: ακανόνιστη έμμηνο ρύση, ολιγομηνόρροια. **Το οίδημα** περιλαμβάνει: γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα με εντύπωμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν με φαρμακοτεχνικές μορφές παλιπεριδόνης

Η παλιπεριδόνη είναι ο δραστικός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης, συνεπώς τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των δύο ουσιών (συμπεριλαμβανομένων των από στόματος και των ενέσιμων μορφών) σχετίζονται μεταξύ τους. Επιπλέον των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση προϊόντων τα οποία περιέχουν παλιπεριδόνη και είναι αναμενόμενο να εμφανιστούν και με τη ρισπεριδόνη

Καρδιακές διαταραχές: σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας θέσης

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).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών πνευμονικής εμβολής και περιστατικών εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα (μη γνωστής συχνότητας).

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 $\geq 7\%$ 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 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 $\geq 5\%$ 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, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά αναμένονται να είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στους ενήλικες. Οι ακόλουθες ΑΕΦ αναφέρθηκαν με συχνότητα $\geq 5\%$ 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.

Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με ρισπεριδόνη στη σεξουαλική ωριμότητα και το ύψος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς (βλ. 4.4, παράγραφος «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:

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 αναφερόμενα σημεία και συμπτώματα που έχουν αναφερθεί οφείλονται στην επαύξηση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων της ρισπεριδόνης. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση, και εξωπυραμидικά συμπτώματα. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί επιμήκυνση του QT διαστήματος 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

Πρέπει να αποκατασταθούν και να διατηρηθούν ελεύθερες οι αναπνευστικές οδοί και να εξασφαλισθεί η ύπαρξη επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο πλύσης στομάχου (μετά τη διασωλήνωση, εάν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του) και χορήγησης ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικά, 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 τη διαπίστωση πιθανών αρρυθμιών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη ρισπεριδόνη. 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 εξωπυραμидικών 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 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 κλασσικά αντιψυχωσικά. Εξισορροπημένος κεντρικός ανταγωνισμός της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση της προδιάθεσης για εξωπυραμидικές ανεπιθύμητες ενέργειες και να επεκτείνει τη θεραπευτική δράση στα αρνητικά συμπτώματα και στις διαταραχές του συναισθήματος της σχιζοφρένειας.

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 τιτλοδότηση 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 υποτροπής 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 \geq 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 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 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 επαγομένη 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 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 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).

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 πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, δηλ. στη μεταβολή από τη γραμμή αναφοράς στην υποκλίμακα Προβλημάτων Διαγωγής της Nisonger-Child Behaviour Rating Form (NCBRF) 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 ύστερα από του στόματος χορήγηση, φθάνοντας τις μέγιστες συγκεντρώσεις 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 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 λευκοματίνη και την αι-οξυγλυκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης της ρισπεριδόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 90% και της 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνης είναι 77%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP2D6 στην 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 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 κλινικώς σχετικές συγκεντρώσεις, δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ισoenζυμα 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 από του στόματος χορηγούμενης δόσης.

Το υπόλοιπο είναι ανενεργό 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 δόσολογικού εύρους.

Ηλικιωμένοι, ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης με από του στόματος ρισπεριδόνη 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 ηλικιωμένους.

Σε ενήλικες με ήπια νεφρική νόσο, η κάθαρση του ενεργού τμήματος ήταν ~48% της κάθαρσης σε νεαρούς 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 νέους ενήλικες, 24,9 ώρες σε ενήλικες με ήπια νεφρική νόσο (ή ~ 1,5 φορές απ'ότι σε νεαρούς ενήλικες), και 28,8 ώρες σε άτομα με σοβαρή νεφρική νόσο (ή ~ 1,7 φορές απ'ότι 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 ήπια 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 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. Οι ενέργειες αυτές σχετίζονταν με την αύξηση των επιπέδων προλακτίνης στον ορό, που ήταν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους υποδοχείς ντοπαμίνης D2. 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 κυοφορούντα ζώα, προκάλεσαν αρνητικές επιδράσεις στη μάθηση και στην κινητική ανάπτυξη των απογόνων. Σε μία μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους παρατηρήθηκαν αυξημένη θνησιμότητα των εμβρύων και καθυστερημένη φυσική ανάπτυξη. Σε μία μελέτη 40 εβδομάδων σε νεαρούς σκύλους, υπήρξε καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση. Βάσει του AUC, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των μακρών οστών σε σκύλους με 3,6 –φορές τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση σε εφήβους (1,5 mg/ημέρα), ενώ επίδραση στα μακρά οστά και τη σεξουαλική ωρίμανση παρατηρήθηκε σε 15–φορές τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση σε εφήβους.

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 (Torsade de Pointes) σε ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Type A)
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη:

Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

1 mg:

Υπρομελλόζη

2 mg:

Υπρομελλόζη
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

3 mg:

Υπρομελλόζη
Λάκα αργιούχου χρωστικής κινολίνης κίτρινο (E 104)

4 mg:

Υπρομελλόζη
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Λάκα αργιούχου χρωστικής κινολίνης κίτρινο (E 104)
Λάκα αργιούχου χρωστικής ινδικοκαρμινίου (E 132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (άχρωμη διαφανής από PVC/PVdC/Al), χάρτινο κουτί

1 mg: 6, 10, 20, 30, 50, 50 (50x1) (νοσοκομειακή συσκευασία), 60, 100, 100 (5x20) (νοσοκομειακή συσκευασία), 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 και 3 mg:	10, 20, 30, 50, 50 (50x1) (νοσοκομειακή συσκευασία), 60, 100, 100 (5x20) (νοσοκομειακή συσκευασία), 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
4 mg:	10, 20, 30, 50, 50 (50x1) (νοσοκομειακή συσκευασία), 60, 100, 100 (5x20) (νοσοκομειακή συσκευασία), 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1 mg: 25826/08-04-2011

2 mg: 25824/08-04-2011

3 mg: 25825/08-04-2011

4 mg: 25828/08-04-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07-01-2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08-04-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ