

**S.P.C**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**LINIPON**  
(Risperidone)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LINIPON 2mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

LINIPON 4mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

*Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2mg ρισπεριδόνης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4mg ρισπεριδόνης

*Έκδοχα:*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 130mg λακτόζης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 260mg λακτόζης

Έκδοχα: για πλήρη κατάλογο εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πράσινα αμφίκurτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το LINIPON ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

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

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

Το LINIPON 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**

Σχιζοφρένεια

*Ενήλικες*

Το LINIPON 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 4mg. Κατόπιν, αν χρειασθεί, η δοσολογία μπορεί να διατηρηθεί αμετάβλητη ή να εξατομικευθεί περαιτέρω. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν από ημερήσιες δόσεις μεταξύ 4 και 6mg. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι κατάλληλη μία βραδύτερη φάση τιτλοποίησης και μία χαμηλότερη δόση έναρξης και συντήρησης.

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

*Ηλικιωμένοι*

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

ημέρα, στα 1 έως 2mg, 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 αποτελεσματικότητά.

#### Επεισόδια μανίας σε διπολική διαταραχή

##### *Ενήλικες*

Το LINIPON πρέπει να χορηγείται με δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας με 2mg ρισπεριδόνης. Προσαρμογές στη δοσολογία, εάν ενδείκνυται, 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 6mg ανά ημέρα προκειμένου να βελτιστοποιηθεί το επίπεδο αποτελεσματικότητας και ανοχής του κάθε ασθενή. Ημερήσιες δόσεις άνω των 6mg ρισπεριδόνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με επεισόδια μανίας.

Όπως με όλες τις συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχής χρήση του LINIPON πρέπει να εκτιμάται και να δικαιολογείται 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 2mg 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 αποτελεσματικότητά.

#### Επίμονη επιθετικότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer

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

Το LINIPON 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  $\geq 50$ kg, συνιστάται μία δόση έναρξης των 0,5mg μία φορά την ημέρα. Αυτή η δοσολογία, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,5mg μία φορά την ημέρα, όχι συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 1mg, μία φορά την ημέρα. Μερικοί ασθενείς, παρόλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,5mg μία φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειασθούν 1,5mg μία φορά την ημέρα. Για άτομα  $<50$ kg, συνιστάται μία δόση έναρξης των 0,25mg μία φορά την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg μία φορά την ημέρα, όχι συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5mg, μία φορά την ημέρα. Μερικοί ασθενείς, παρόλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από 0,25mg μία φορά την ημέρα ενώ άλλοι μπορεί να χρειασθούν 0,75mg μία φορά την ημέρα.

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

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

#### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

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

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

#### Τρόπος χορήγησης

Το LINIPON 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 παρουσιαστούν υποτροπιάζοντα ψυχωσικά συμπτώματα και έχει αναφερθεί η εμφάνιση διαταραχών ακούσιων κινήσεων (όπως ακαθυσία, δυστονία και δυσκινήσια).

#### Αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά.

Όταν είναι ιατρικώς κατάλληλο, συνιστάται βαθμιαία διακοπή της προηγούμενης θεραπείας κατά την έναρξη της θεραπείας με LINIPON. Επίσης, εάν είναι ιατρικώς κατάλληλο, όταν μεταφέρονται ασθενείς από μακράς διάρκειας δράσης (depot) αντιψυχωσικά, να γίνεται η έναρξη της θεραπείας LINIPON στη θέση της επόμενης προγραμματισμένης ένεσης. Η ανάγκη για συνέχιση υφιστάμενων αντι-Παρκινσονικών φαρμάκων πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

##### Συνολική θνησιμότητα

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 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 επιβίωσαν 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. 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 κοινό αίτιο θανάτου. Παρόλα αυτά, πρέπει να δίδεται προσοχή και οι κίνδυνοι και τα οφέλη αυτού του συνδυασμού ή της συγχορήγησης άλλων ισχυρών διουρητικών πρέπει να εξετάζονται πριν από την απόφαση χρήσης τους. Δεν εμφανίστηκε αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν άλλα διουρητικά ως συγχορηγούμενα φάρμακα μαζί με τη ρισπεριδόνη.

Ανεξαρτήτως θεραπείας, η αφυδάτωση ήταν ένας γενικός παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας και για το λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται προσεκτικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

#### Ανεπιθύμητες Ενέργειες από Διαταραχές των Αγγείων του Εγκεφάλου

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 συμβάντα 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 υψηλότερη 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 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.

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 τιτλοποίησης 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, διαταραχές 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.

#### 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.

#### Κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο (NMS)

Το Κακώθης 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 (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να διακοπούν όλα τα αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και της ρισπεριδόνης.

#### Νόσος του Πάρκινσον και άνοια με σωματία Lewy

Οι ιατροί πρέπει να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των ωφελειών όταν συνταγογραφούν αντιψυχωσικά, περιλαμβανομένου και της ρισπεριδόνης σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ή άνοια με σωματία Lewy (DLB). Η νόσος του Πάρκινσον μπορεί να επιδεινωθεί με τη ρισπεριδόνη. Και οι δύο ομάδες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Κακώθους 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

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία ή παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη κατά τη διάρκεια θεραπείας με ρισπεριδόνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.

#### 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 συσχέτιση 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, υπομαγνησιαιμία), 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 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 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.

#### 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.

Έκδοχα

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.

**Τα συστατικά της επικάλυψης των δισκίων μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.**

#### **4.5 Αλληλοεπιδράσεις 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, δισοπυραμιδίνη, προκαϊναμίδη), αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. αμιτριπτιλίνη), τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. μαπροτιλίνη), ορισμένα αντισταμινικά, άλλα αντιψυχωσικά, ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ. κινίνη και μεφλοκίνη) και με φάρμακα που προκαλούν διαταραχές ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησταιμία), βραδυκαρδία, ή με εκείνα που αναστέλλουν τον ηπατικό μεταβολισμό της ρισπεριδόνης. Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός και όχι πλήρης.

*Πιθανότητα να επηρεάσει το LINIPON άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

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.

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.

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

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

*Πιθανότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το LINIPON.*

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 επαναξιολογήσει τη δοσολογία του LINIPON.

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 κινιδίνη, μπορεί να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα, με παρόμοιο τρόπο. Όταν γίνεται έναρξη λήψης ή διακοπή της λήψης συγχορηγούμενης φλουοξετίνης, ή παροξετίνης, ο ιατρός πρέπει να επαναξιολογήσει τη δοσολογία του LINIPON.

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

Η γκαλανταμίνη και η δονεπεξίλη 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 αμιτριπτιλίνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης, αλλά μόνο οριακά αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Η ερυθρομυκίνη, ένας αναστολέας του CYP 3A4, δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος.

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

Βλέπε παράγραφο 4.4 αναφορικά με την αύξηση της θνησιμότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια που λαμβάνουν συγχρόνως φουροσεμίδη.

Δεν συνιστάται η σύγχρονη χρήση από του στόματος ρισπεριδόνης 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 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 νεογνίδια 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 LINIPON 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 ζώα, η ρισπεριδόνη και η 9-υδρόξυ-ρಿಸπεριδόνη απεκκρίνονται στο γάλα. Έχει καταδειχθεί ότι η ρισπεριδόνη και η 9-υδρόξυ-ρಿಸπεριδόνη 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.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες 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

---

#### Εργαστηριακές

##### εξετάσεις

##### Συχνές

##### Όχι συχνές

Αυξημένη προλακτίνη αίματος<sup>a</sup>, αυξημένο σωματικό βάρος  
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

##### Όχι συχνές

Ταχυκαρδία  
Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, Σκελικός αποκλεισμός, Κολπική  
μαρμαρυγή, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, Αίσθημα παλμών

---

#### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

##### Όχι συχνές

##### Σπάνιες

Αναιμία, Θρομβοπενία  
Κοκκιοκυτταροπενία

<i>Μη γνωστές</i>	Ακοκκιοκυτταραιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	Παρκινσονισμός <sup>β</sup> , Κεφαλαλγία
<i>Συχνές</i>	Ακαθυσία <sup>β</sup> , Ζάλη <sup>β</sup> , Τρόμος <sup>β</sup> , Δυστονία <sup>β</sup> , Υπνηλία, Καταστολή, Λήθαργος, Δυσκινησία
<i>Όχι συχνές</i>	Μη ανταπόκριση σε ερεθίσματα, Απώλεια συνείδησης, Συγκοπή, Επηρασμένο 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
<i>Σπάνιες</i>	Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, Διαβητικό κώμα, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Εγκεφαλική ισχαιμία, Διαταραχή κίνησης
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές</i>	Όραση θαμπή
<i>Όχι συχνές</i>	Επιπεφυκίτιδα, Υπεραιμία του οφθαλμού, Οφθαλμικό έκκριμα, Οίδημα του οφθαλμού, Ξηροφθαλμία, Δακρύρροια αυξημένη, Φωτοφοβία
<i>Σπάνιες</i>	Οπτική οξύτητα μειωμένη, Συστροφή του οφθαλμικού βολβού, Γλαύκωμα
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
<i>Όχι συχνές</i>	Ωταλγία, Εμβοές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
<i>Συχνές</i>	Δύσπνοια, Επίσταξη, Βήχας, Ρινική συμφόρηση, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος
<i>Όχι συχνές</i>	Συριγμός, Πνευμονία από εισρόφηση, Πνευμονική συμφόρηση, Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, Ρόγχοι, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού, Δυσφωνία
<i>Σπάνιες</i>	Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, Υπεραερισμός
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
<i>Συχνές</i>	Έμετος, Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Ξηροστομία, Στομαχικές ενοχλήσεις
<i>Όχι συχνές</i>	Δυσφαγία, Γαστρίτιδα, Ακράτεια κοπράνων, Κόπρωμα
<i>Σπάνιες</i>	Εντερική απόφραξη, Παγκρεατίτιδα, Οίδημα χειλών, Χειλίτιδα
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
<i>Συχνές</i>	Ενούρηση
<i>Όχι συχνές</i>	Δυσουρία, Ακράτεια ούρων, Συχνουρία
<b>Διαταραχές το δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
<i>Συχνές</i>	Εξάνθημα, Ερύθημα
<i>Όχι συχνές</i>	Αγγειοοίδημα, Βλάβη δέρματος, Διαταραχή δέρματος, Κνησμός, Ακμή, Δυσχρωματισμός δέρματος, Αλωπεκία, Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, Ξηροδερμία, Υπερκεράτωση
<i>Σπάνιες</i>	Πιτυρίδα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών</b>	
<i>Συχνές</i>	Αρθραλγία, Οσφυαλγία, Άλγος στα άκρα
<i>Όχι συχνές</i>	Μυϊκή αδυναμία, Μυαλγία, Αυχέναλγία, Διόγκωση άρθρωσης, Στάση σώματος μη φυσιολογική, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
<i>Σπάνιες</i>	Ραβδομύλυση
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
<i>Σπάνιες</i>	Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
<i>Συχνές</i>	Αυξημένη όρεξη, Μειωμένη όρεξη
<i>Όχι συχνές</i>	Ανορεξία, Πολυδιψία
<i>Πολύ σπάνιες</i>	Διαβητική κετοξέωση
<i>Μη γνωστές</i>	Δηλητηρίαση από ύδωρ
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	



Συχνές	Πνευμονία, Γρίπη, Βρογχίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουρολοίμωξη
Όχι συχνές	Κολπίτιδα, 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
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Υπόταση, Ορθοστατική υπόταση, Έξαψη
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Πυρεξία, Κόπωση, Οίδημα περιφερικό, Εξασθένιση, Θωρακικό άλγος
Όχι συχνές	Οίδημα προσώπου, Διαταραχές στο βάδισμα, Μη φυσιολογική αίσθηση του εαυτού, Νωθρότητα, Γριππώδης συνδρομή, Δίψα, Θωρακική δυσφορία, Ρίγη
Σπάνιες	Γενικευμένο οίδημα, Υποθερμία, Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, Περιφερική ψυχρότητα
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Μη γνωστές	Αναφυλακτική αντίδραση
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Σπάνιες	Ίκτερος
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές	Αμηνόρροια, Σεξουαλική δυσλειτουργία, Στυτική δυσλειτουργία, Διαταραχές εκσπερμάτισης, Γαλακτόρροια, Γυναικομαστία, Διαταραχές εμμήνου ρύσης, Κολπικό έκκριμα
Μη γνωστές	Πριαπισμός
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές	Αϋπνία
Συχνές	Άγχος, Διέγερση, Διαταραχή ύπνου
Όχι συχνές	Συγχυτική κατάσταση, Μανία, Γενετήσια ορμή μειωμένη, Νωθρότητα, Νευρική κατάσταση
Σπάνιες	Ανοργασμία, Άμβλυση της διάθεσης

<sup>α</sup> Η υπερπρολακτιναίμια μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσει σε γυναικομαστία, διαταραχές της έμμηνου ρύσεως, αμηνόρροια, γαλακτόρροια.

<sup>β</sup> Μπορεί να συμβεί εξωπυραμιδική διαταραχή. Παρκινσονισμός (υπερέκκριση σιέλου, μυοσκελεκτική δυσκαμψία, παρκινσονισμό, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σημείο οδοντωτού τροχού, βραδυκινησία, υποκινησία, καθηλωμένο προσώπιο, μυϊκό σφίξιμο, ακινησία, αυχενική ακαμψία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονικό βάδισμα και μεσόφρουο αντανάκλαστικό μη φυσιολογικό). Ακαθησία (ακαθησία, ανησυχία, υπερκινησία, και σύνδρομο ανήσυχων ποδών), τρόμος, δυσκινησία (δυσκινησία, μυϊκές δεσμιδώσεις, χοραιοαθέτωση, αθέτωση και μυόκλωνο), δυστονία.

Η δυστονία περιλαμβάνει δυστονία, μυϊκούς σπασμούς, υπερτονία, ραιβόκρανο, μυϊκές συσπάσεις ακούσιες, μυϊκή σύσπαση, βλεφαρόσπασμο, κίνηση των οφθαλμών, παράλυση γλώσσας, σπασμό προσώπου, λαρυγγόσπασμο, μυοτονία, οπισθότονος, σπασμό στοματοφάρυγγα, πλαγιότονος, 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.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μία λίστα των πρόσθετων ΑΕΦ σχετιζόμενων με τη ρισπεριδόνη, που έχουν αναγνωρισθεί ως ΑΕΦ κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών που διερευνούσαν την μακράς διάρκειας δράσης ενέσιμη μορφή ρισπεριδόνης αλλά δεν προσδιορίστηκε ότι είναι ΑΕΦ στις κλινικές δοκιμές που διερευνούσαν την από του στόματος ρισπεριδόνη. Ο πίνακας αυτός δεν περιλαμβάνει εκείνες τις ΑΕΦ που σχετίζονται ειδικά με το παρασκεύασμα ή την οδό χορήγησης της ένεσης της

ρισπεριδόνης.

Επιπρόσθετες Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου που αναφέρθηκαν με ενέσιμη ρισπεριδόνη αλλά όχι με από του στόματος ρισπεριδόνη βάσει Κατηγορίας Οργάνου Συστήματος
<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b> Μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b> Βραδυκαρδία
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> Ουδετεροπενία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b> Παραίσθησία, Σπασμός
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b> Βλεφαρόσπασμος
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b> Ίλιγγος
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b> Οδονταλγία, Σπασμός της γλώσσας
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b> Έκζεμα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών</b> Πόνος στους γλουτούς
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b> Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη, Γαστρεντερίτιδα, υποδόριο απόστημα
<b>Κακώσεις και δηλητηριάσεις</b> Πτώση
<b>Αγγειακές διαταραχές</b> Υπέρταση
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> Άλγος
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b> Κατάθλιψη

#### *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  $\geq 7\%$  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 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 7,3kg ύστερα από 12 μήνες θεραπείας. Η αναμενόμενη αύξηση του

σωματικού βάρους για φυσιολογικά παιδιά ηλικίας 5-12 ετών είναι 3 έως 5kg ανά έτος. Από την ηλικία των 12-16 ετών, αυτό το μέγεθος αύξησης βάρους των 3 έως 5kg ανά έτος διατηρείται για τα κορίτσια, ενώ τα αγόρια αυξάνουν το σωματικό βάρος κατά περίπου 5kg 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: ουρολοιμώξη, περιφερικό οίδημα, λήθαργος και βήχας.

Παιδιατρικοί ασθενείς

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.

#### **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 εξωπυραμιδικά 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 εξεταστεί 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 εξωπυραμιδικών 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 με τους 5HT<sub>2</sub> σεροτονινεργικούς και D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη συνδέεται επίσης με τους α<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς και, με χαμηλότερη συγγένεια, με τους H<sub>1</sub>-ισταμινεργικούς και α<sub>2</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη δεν έχει καμία χημική συγγένεια για τους χολινεργικούς υποδοχείς. Αν και η ρισπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D<sub>2</sub> ανταγωνιστής, ο οποίος θεωρείται ότι βελτιώνει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί μικρότερου βαθμού καταστολή της κινητικής δραστηριότητας και επαγωγή της

καταληψίας από τα κλασικά αντιψυχωσικά. Εξισορροπημένος κεντρικός ανταγωνισμός της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση της προδιάθεσης για εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες και να επεκτείνει την θεραπευτική δράση στα αρνητικά συμπτώματα και στις διαταραχές του συναισθήματος της σχιζοφρένειας.

#### *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 10mg/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 16mg/ημέρα χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα), οι ομάδες δόσης ρισπεριδόνης των 4, 8 και 16mg/ημέρα ήταν ανώτερες από την ομάδα ρισπεριδόνης του 1mg/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 8mg/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 8mg/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 6mg/ημέρα (δόση έναρξης 3mg στις δύο μελέτες και 2mg 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 σε 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 6mg/ημέρα με δόση έναρξης 2mg/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 6mg/ημέρα με δόση έναρξης 2mg/ημέρα συνδυασμένη με λίθιο, βαλπροϊκό ή καρμπαμαζεπίνη δεν ήταν ανώτερη του λίθιου, 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 λίθιου 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 την 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-ρισπεριδόνης επιτυγχάνεται εντός 4-5 ημερών από τη χορήγηση.

#### *Κατανομή*

Η ρισπεριδόνη κατανέμεται ταχέως. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2 l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη συνδέεται με την λευκωματίνη και την  $\alpha_1$ -οξυγλυκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης της ρισπεριδόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 90%, και της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης είναι 77%.

#### *Βιομετασχηματισμός και απομάκρυνση*

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP 2D6 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 CYP 2D6 υπόκειται σε γενετικό πολυμορφισμό. Άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα προς το CYP 2D6 μετατρέπουν ταχέως τη ρισπεριδόνη σε 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη, ενώ άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα προς το CYP 2D6 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- ρισπεριδόνη (δηλ. του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος), ύστερα από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις, είναι παρόμοια στα άτομα με εκτενή και περιορισμένη μεταβολική ικανότητα προς το CYP 2D6.

Μια άλλη οδός μεταβολισμού της ρισπεριδόνης είναι η N-αποακυλίωση. *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 ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, περιλαμβανομένων των CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 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 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-ρಿಸπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος είναι 24 ώρες.

#### *Γραμμικότητα*

Οι συγκεντρώσεις ρισπεριδόνης στο πλάσμα είναι δόσοεξαρτώμενες 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 ηλικιωμένους. 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- ρισπεριδόνης 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 στοιχεία για την ασφάλεια (τοξικολογικά στοιχεία)**

Σε μελέτες (υπό)χρόνιας τοξικότητας, στις οποίες η δοσολογία άρχισε σε σεξουαλικά ανώριμους αρουραίους και σκύλους, παρουσιάστηκαν δόσοεξαρτώμενες ενέργειες στο γεννητικό σύστημα των αρσενικών και των θηλυκών και στον μαζικό αδένα. Οι ενέργειες αυτές σχετιζόνταν με την αύξηση των επιπέδων προλακτίνης στον ορό, που ήταν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης στους υποδοχείς ντοπαμίνης D<sub>2</sub>. 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 κα στο κουνέλι. Σε μελέτες αναπαραγωγής με ρισπεριδόνη στον αρουραίο, εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά ζευγαρώματος των γεννητόρων, και στο βάρος γέννησης και στη 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. 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 μούρας του παγκρέατος (αρουραίοι) και στα αδενώματα των μαζικών αδένων (και στα δύο είδη). Οι όγκοι αυτοί μπορούν να αποδοθούν στον παρατεταμένο ανταγωνισμό της ντοπαμίνης στους D<sub>2</sub> 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**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Πυρήνας Δισκίων

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υπρομελλόζη

Μαγνήσιο στεαρικό

Πυριτίου διοξειδίο κolloειδές

Νάτριο λάουρυλθειικό

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη

Πολυαιθύλενο γλυκόλη 6000

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Τάλκης

Yellow (E104)

Indigotine (E132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν υπάρχουν

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C. Να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 2mg: Συσκευασία των 20 δισκίων που περιέχει 2 κυψελίδες

(Blisters: PVC/Aluminum Foil) των 10 δισκίων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 4mg: Συσκευασία των 20 δισκίων που περιέχει 2 κυψελίδες

(Blisters: PVC/Aluminum Foil) των 10 δισκίων

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Δεν απαιτείται

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ADELCO-ΧΡΩΜΑΤΟΥΡΓΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ ΑΦΩΝ Ε. ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Α.Ε.

Πειραιώς 37, 18346 Μοσχάτο, Αθήνα

Τηλ.: 210 4819311

Fax: 2104816790

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

81809/16-11-09

81810/16-11-09

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

16-11-09

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

3/2010