
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OROTRAL

Risperidone 1mg/ml

Πόσιμο διάλυμα

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

OROTRAL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Το 1ml πόσιμο διάλυμα περιέχει 1mg Risperidone

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Πόσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:

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

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

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

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

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

Το OROTRAL ενδείκνυται στη θεραπεία των σοβαρών διασπαστικών συμπτωμάτων συμπεριφοράς σε ασθενείς με οριακή νοητική λειτουργία ή νοητική καθυστέρηση. Ειδικότερα

μπορεί να μειώσει την παρορμητικότητα, την επιθετική αυτο – ή ετεροκαταστροφική και στερεοτυπική συμπεριφορά.

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

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Το OROTRAL μπορεί να χορηγηθεί ως πόσιμο διάλυμα.

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

4.2.α Σχιζοφρένεια:

- Ενήλικες

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

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

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

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

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

- Ηλικιωμένοι

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

Το OROTRAL είναι καλά ανεκτό από τους ηλικιωμένους.

- Παιδιά

Η εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών είναι ανεπαρκής.

- Νεφρικές και ηπατικές παθήσεις

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

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

- Μεταφορά από άλλα αντιψυχωσικά

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να δοθούν συγκεκριμένες οδηγίες για τη μεταφορά του ασθενούς από μία άλλη αντιψυχωσική αγωγή στο OROTRAL ή για τη συγχορήγησή του με άλλα αντιψυχωσικά. Για κάποιους ασθενείς η άμεση διακοπή της προηγούμενης αντιψυχωσικής

θεραπείας μπορεί να γίνει καλά ανεκτή, ενώ για άλλους μπορεί να απαιτηθεί σταδιακή.

Προκειμένου να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της προηγούμενης αντιψυχωσικής αγωγής και του OROTRAL συνιστάται η χρονική περίοδος μεταφοράς να είναι η μικρότερη δυνατή λαμβανομένων υπόψη των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών των δύο φαρμάκων. Επιπλέον όταν οι ασθενείς μεταφέρονται σε αγωγή με OROTRAL από αντιψυχωσικά μακράς διάρκειας (depot), η έναρξη της θεραπείας με OROTRAL πρέπει να γίνει στην θέση της επόμενης προγραμματισμένης χορήγησης. Η ανάγκη συνέχισης της υπάρχουσας αντιπαρκινσονικής αγωγής πρέπει να επανεκτιμάται κατά περιόδους.

4.2.β Διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια:

Συνιστάται μια εναρκτήρια δόση 0,25mg, δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση, αν χρειασθεί, μπορεί να προσαρμοσθεί, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, με αυξήσεις των 0,25mg, δύο φορές την ημέρα, όχι όμως συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρα παρά ημέρα). Η βέλτιστη δόση για τους περισσότερους ασθενείς είναι 0,5mg, δύο φορές την ημέρα. Ορισμένοι ασθενείς, παρ' όλα αυτά, μπορεί να ωφεληθούν από δόσεις μέχρι 1mg, δύο φορές την ημέρα.

Όταν οι ασθενείς έχουν φθάσει την στοχοθετημένη δόση, μπορεί να ληφθεί υπ' όψη ένα δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα.

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

4.2.γ Διπολική διαταραχή (διπολική μανία):

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

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

4.2.δ Διαταραχές διασπαστικής συμπεριφοράς:

Άτομα $\geq 50\text{kg}$

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

Άτομα $< 50\text{kg}$

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

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

- Παιδιά

Η εμπειρία σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών είναι ανεπαρκής.

4.2.ε **Αυτισμός και άλλες διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές:**

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

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

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

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

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

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

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

*Οι ασθενείς με βάρος > 45 kg μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις. Η μέγιστη δόση που μελετήθηκε ήταν 3.5 mg/ημέρα.

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

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

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

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

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

Μόλις επιτευχθεί και διατηρηθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης για να επιτευχθεί βέλτιστη ισορροπία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τις ελεγχόμενες μελέτες που να υποδεικνύουν για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να ακολουθεί θεραπεία με RISPERDAL ο ασθενής με

αυτισμό.

4.3. Αντενδείξεις:

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

4.4

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση:

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Συνολική θνησιμότητα:

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

Ταυτόχρονη χρήση με φουροσεμίδα:

Στις ίδιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με φουροσεμίδα μαζί με ρισπεριδόνη (7,3%, μέση ηλικία 89 έτη, εύρος 75-79 έτη) σε σχέση με τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία μόνο με ρισπεριδόνη (3,1%, μέση ηλικία 84 έτη, εύρος 70-96 έτη) ή μόνο με φουροσεμίδα (4,1%, μέση ηλικία 80 έτη, εύρος 67-90 έτη). Ο λόγος των πιθανοτήτων (Odds Ratio-95% διάστημα εμπιστοσύνης) της ρισπεριδόνης μαζί με φουροσεμίδα σε σχέση με τη φουροσεμίδα μόνο σε όλες τις μελέτες ήταν 1,82 (0,65, 5,14). Η αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με φουροσεμίδα μαζί με ρισπεριδόνη παρατηρήθηκε σε δύο από τέσσερις κλινικές μελέτες.

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

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια:

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από εγκεφαλικά αγγεία, (όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια), όπου συμπεριλαμβάνονται θανατηφόρα επεισόδια, σε ασθενείς (μέση ηλικία 85 έτη – εύρος 73-97 έτη) που ακολούθησαν θεραπεία με OROTRAL σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς (>65 ετών) με άνοια έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από εγκεφαλικά αγγεία (σοβαρές και όχι σοβαρές, συνολικά) παρουσιάστηκαν στο 3,3% (33/989) των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με ρισπεριδόνη και στο 1,2% (8/693) των ασθενών που ελάμβαναν το

εικονικό φάρμακο. Ο λόγος των πιθανοτήτων (Odds Ratio-95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 2,96 (1,33, 7,45).

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

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

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

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

Ανασταλτική δράση τους α-υποδοχείς:

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

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

Όψιμη δυσκινησία / Εξωπυραμιδικά συμπτώματα:

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

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο:

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

Σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται η μείωση κατά το ήμισυ, τόσο της αρχικής δοσολογίας όσο και των ακολούθων σταδιακών αυξήσεων της δοσολογίας.

Άλλα:

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

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

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

Όπως και με άλλα φάρμακα που ανταγωνίζονται τους D_2 υποδοχείς της ντοπαμίνης η Risperidone προκαλεί αύξηση των επιπέδων προλακτίνης, τα οποία σε περίπτωση χρόνιας χορήγησης παραμένουν αυξημένα.

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

Οι ασθενείς με φαιнуλοκετονουρία θα πρέπει να ενημερωθούν ότι τα επιγλώσσια δισκία περιέχουν ασπαρτάμη σε ποσότητα 0,25, 0,5, 1, 1,125 και 1,5mg αντιστοίχως στα επιγλώσσια δισκία των 0,5, 1, 2, 3 και 4mg.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Οι κίνδυνοι χορήγησης OROTRAL σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα δεν έχουν συστηματικά αξιολογηθεί. Δεδομένης της πρωταρχικής δράσης του στο ΚΝΣ, το OROTRAL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που έχουν επίσης δράση στο ΚΝΣ. Το OROTRAL μπορεί να ανταγωνίζεται την δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Η καρβαμαζεπίνη έχει δείξει ότι ελαττώνει τα επίπεδα στο πλάσμα του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη της ρισπεριδόνης. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με άλλους επαγωγείς ηπατικών ενζύμων. Σε διακοπή της χορήγησης της καρβαμαζεπίνης ή των άλλων επαγωγέων ηπατικών ενζύμων, η δοσολογία του OROTRAL πρέπει να επανεκτιμάται και, αν είναι απαραίτητο, να ελαττωθεί. Η τοπιραμάτη μειώνει μετρίως τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης, αλλά όχι του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος. Για το λόγο αυτό, είναι απίθανο αυτή η αλληλεπίδραση να έχει κλινική σημασία.

Φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ορισμένοι β-αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι και του αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η αμιτριπυλίνη δεν επιδρά στην φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης ή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρισπεριδόνης αλλά μόνο οριακά αυτή του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, αναστολείς του CYP 2D6, αυξάνουν τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό αυτών του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Όταν ταυτόχρονη χορήγηση φλουοξετίνης ή παροξετίνης ξεκινά ή διακόπτεται, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να

επαναξιολογεί τη δοσολογία του OROTRAL. Η ερυθρομυκίνη, ένας αναστολέας του CYP 3A4, δεν αλλάζει τη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Οι αναστολείς χολινεστεράσης, γκαλανταμίνη και ντονεπεζίλη, δεν εμφανίζουν μια κλινικά σημαντική δράση στη φαρμακοκινητική της ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού μεταβολίτη. Όταν το OROTRAL χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση, δεν υπάρχει κλινικά σημαντική εκτόπιση, είτε του OROTRAL είτε των άλλων φαρμάκων, από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

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

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

Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση του OROTRAL.

4.6. Κύηση και γαλουχία:

Χρήση κατά την κύηση:

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

Χρήση κατά την γαλουχία:

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

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

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

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Με βάση εκτεταμένη κλινική εμπειρία, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας χορήγησης, το OROTRAL είναι γενικά καλά ανεκτό και σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα συμπτώματα της υποκείμενης ασθένειας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε συνάρτηση με την χρήση του OROTRAL είναι οι παρακάτω:

Συχνές:

Αϋπνία, διέγερση, άγχος, κεφαλαλγία.

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

Λιγότερο συχνές:

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

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

Σε κλινικές μελέτες που συμμετείχαν ασθενείς με οξεία μανία, η θεραπεία με ρισπεριδόνη είχε ως αποτέλεσμα τη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων >10%. Αυτό το ποσοστό είναι χαμηλότερο από το παρατηρούμενο σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με κλασσικά νευροληπτικά.

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

Το OROTRAL μπορεί να προκαλέσει δοσο-εξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης στο πλάσμα. Πιθανές συσχετιζόμενες εκδηλώσεις είναι: γαλακτόρροια, γυναικομαστία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και αμηνόρροια.

Αύξηση του σωματικού βάρους (βλέπε παράγρ. 4.4), οίδημα και αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί κατά την διάρκεια θεραπείας με OROTRAL.

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

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

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

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια καλοήθη αδενώματα της υπόφυσης σε ασθενείς που λάμβαναν ρισπεριδόνη. Δεν μπόρεσε να εντοπισθεί αιτιολογική συσχέτιση.

4.9. Υπερδοσολογία:

Συμπτώματα:

Γενικά τα παρατηρούμενα σημεία και συμπτώματα εμφανίζονται σαν επαύξηση των γνωστών

φαρμακολογικών δράσεων του φαρμάκου. Αυτά συμπεριλαμβάνουν υπνηλία και καταστολή, ταχυκαρδία, και υπόταση, και εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί υπερδοσολογίες με λήψη ως και 360mg. Η διαθέσιμη μαρτυρία υποδεικνύει ένα ευρύ περιθώριο ασφάλειας. Σε υπερδοσολογία, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

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

Θεραπεία:

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

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το OROTRAL. Συνεπώς, κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Υπόταση και κυκλοφοριακό collapse πρέπει να αντιμετωπισθούν με κατάλληλα μέτρα, όπως η χρήση ενδοφλεβίων υγρών ή/και συμπαθομιμητικών ουσιών. Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιούνται αντιχολινεργικά φάρμακα. Η στενή ιατρική παρακολούθηση και έλεγχος πρέπει να συνεχίζονται μέχρι ο ασθενής να επανέλθει.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

Κωδικός ATC: N05AX08

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιψυχωσικά φάρμακα

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Η ρισπεριδόνη είναι εκλεκτικός μονοαμινεργικός ανταγωνιστής με ειδικές ιδιότητες. Έχει μεγάλη συγγένεια με τους 5HT₂ σεροτονινεργικούς και D₂ ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη συνδέεται επίσης με τους α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς και σε μικρότερο βαθμό με τους H₁-ισταμινεργικούς και α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Δεν έχει χημική συγγένεια με τους χολινεργικούς υποδοχείς. Αν και η ρισπεριδόνη είναι ένας ισχυρός D₂ ανταγωνιστής, ο οποίος θεωρείται ότι βελτιώνει τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, προκαλεί μικρότερου βαθμού καταστολή της κινητικής δραστηριότητας και επαγωγή της καταληψίας από τα κλασσικά νευροληπτικά.

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

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

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

Η ρισπεριδόνη μεταβολίζεται από το CYP 2D6 στην 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη, η οποία έχει παρόμοια φαρμακολογική δράση με την ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρಿಸπεριδόνη αποτελούν το ενεργό αντιψυχωσικό κλάσμα. Μια άλλη οδός μεταβολισμού είναι η N-απαλκυλίωση. Μετά από χορήγηση από το στόμα σε ψυχωσικούς ασθενείς, η ρισπεριδόνη

απομακρύνεται με ημιπερίοδο ζωής περίπου 3 ώρες. Η ημιπερίοδος ζωής της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης και του ενεργού αντιψυχωσικού κλάσματος είναι 24 ώρες.

Στους περισσότερους ασθενείς, σταθερά επίπεδα της ρισπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός μιας ημέρας. Σταθερά επίπεδα της 9-υδροξυ-ρισπεριδόνης επιτυγχάνονται εντός 4-5 ημερών χορήγησης του φαρμάκου. Τα επίπεδα της ρισπεριδόνης στο πλάσμα είναι ανάλογα της δόσης εντός των ορίων του θεραπευτικού δοσολογικού φάσματος. Η ρισπεριδόνη κατανέμεται γρήγορα στους ιστούς. Ο όγκος κατανομής είναι 1-2l/kg. Στο πλάσμα, η ρισπεριδόνη συνδέεται με την αλβουμίνη και την α1-οξυγλυκοπρωτεΐνη. Το ποσοστό της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 88% για την ρισπεριδόνη και 77% για την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη.

Μια εβδομάδα μέρα από την χορήγηση, 70% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και 14% στα κόπρανα. Στα ούρα, η ρισπεριδόνη μαζί με την 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη αντιπροσωπεύουν το 35-45% της δόσης. Το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από ανενεργούς μεταβολίτες.

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

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:

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

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

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

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

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ρισπεριδόνη δεν έδειξε να επηρεάζει τη γονιμότητα σε αρουραίους Wistar, σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής σε δόσεις 0,1 ως 3 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε mg/m². Σε μια μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας σε σκύλους

Beagle, στην οποία η ρισπεριδόνη χορηγήθηκε σε δόσεις 0,31 ως 5mg/kg, η κινητικότητα του σπέρματος και η συγκέντρωση ελαττώθηκαν σε δόσεις 0,6 ως 10 φορές την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Δοσοεξαρτώμενες μειώσεις σημειώθηκαν επίσης, στην τεστοστερόνη ορού στις ίδιες δόσεις. Η τεστοστερόνη ορού και οι παράμετροι σπέρματος ανέκαμψαν μερικώς, αλλά παρέμειναν ελαττωμένες μετά την διακοπή της θεραπείας. Σε αρουραίους ή σκύλους δεν σημειώθηκαν δόσεις στις οποίες δεν παρατηρείται δράση.

Κύηση: Το ενδεχόμενο τερατογένεσης της ρισπεριδόνης μελετήθηκε σε τρεις μελέτες Segment II σε αρουραίους Wistar και Sprague-Dawley και σε μία μελέτη Segment II σε κουνέλια New Zealand. Η συχνότητα εμφάνισης διαμαρτιών της διάπλασης δεν ήταν αυξημένη συγκρινόμενη με δοκιμασία σε απογόνους των αρουραίων ή των κουνελιών σε δόσεις 0,4 ως 6 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Σε τρεις μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, υπήρξε μια αύξηση στους θανάτους των νεογνών κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ημερών της γαλουχίας σε δόσεις 0,3 ως 3 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Δεν είναι γνωστό αν αυτοί οι θάνατοι οφείλονταν σε άμεση επίδραση στα έμβρυα ή στα νεογνά ή σε επιδράσεις στις μητέρες. Δεν υπήρχε δόση στην οποία δεν παρατηρείται δράση για αυξανόμενη θνησιμότητα σε νεογνά αρουραίων. Σε μια μελέτη Segment III, υπήρχε μια αύξηση σε θνησιγενή νεογνά αρουραίων σε δόση 1,5 φορά μεγαλύτερη από την ανθρώπινη δόση σε mg/m². Μεταφορά της ρισπεριδόνης μέσω του πλακούντα παρατηρήθηκε σε νεογνά αρουραίων. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μία αναφορά περίπτωσης απλασίας του τυλώδους σώματος (ή μεσολοβίου) σε ένα νεογνό που εκτέθηκε σε ρισπεριδόνη στη μήτρα. Η αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με ρισπεριδόνη είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:

Tartaric acid, Benzoic acid, Sodium hydroxide, Purified water.

6.2. Ασυμβατότητες:

Το πόσιμο διάλυμα 1mg/ml είναι ασύμβατο με τσάι και ποτό τύπου κόλα (βλ. παράγρ. 6.6).

6.3. Διάρκεια ζωής:

36 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Το πόσιμο διάλυμα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 15° και 30°C.

Να προστατεύεται από την ψύξη. Φυλάσσεται μακριά από παιδιά.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Φιάλη των 150ml και βαθμολογημένη πιπέτα σύριγγα σε ml.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Πόσιμο διάλυμα:

Άνοιγμα του φιαλιδίου και χρήση της πιπέτας:

Εικόνα 1: Πιέζετε το πλαστικό πώμα προς τα κάτω ενώ ταυτόχρονα το περιστρέφετε με φορά αντίθετη αυτής των δεικτών του ρολογιού.

➤ Αφαιρείτε το πώμα που έχετε ήδη ξεβιδώσει.

Εικόνα 2: Τοποθετήστε την πιπέτα μέσα στη φιάλη.

➤ Ενώ κρατάτε τον κάτω

δακτύλιο της πιπέτας, τραβάτε
τον πάνω δακτύλιο μέχρι το
σημείο που

αντιστοιχεί στον αριθμό των ml που χρειάζεται να ληφθούν.

Εικόνα 3: Κρατώντας τον κάτω δακτύλιο, αφαιρείτε όλη την πιπέτα από τη φιάλη.

Αδειάζετε την πιπέτα σε ένα μη αλκοολούχο ποτό, εκτός από το τσάι και ποτό τύπου κόλα
πιέζοντας τον πάνω δακτύλιο προς τα κάτω και το πίνετε αμέσως.

Κλείνετε τη φιάλη.

Ξεπλένετε την πιπέτα με λίγο νερό.

6.7. Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:

Σ.Μ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΠΕ, Αγ. Όρους 43-45, Πειραιάς, Τ.Κ. 185 45,
τηλ. 210 4284211

7. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 28-11-
2008**

9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 6/2009**