

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 6627/2014/01-02-03
6628/2014/01-02-03
6629/2014/01-02-03
6630/2014/01-02-03
6631/2014/01
6632/2014/01
6633/2014/01
12688/2019/01-02
12689/2019/01-02

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TORENDO 1 mg comprimate filmate
TORENDO 2 mg comprimate filmate
TORENDO 3 mg comprimate filmate
TORENDO 4 mg comprimate filmate
TORENDO Q-TAB 0,5 mg comprimate orodispersabile
TORENDO Q-TAB 1 mg comprimate orodispersabile
TORENDO Q-TAB 2 mg comprimate orodispersabile
TORENDO Q-TAB 3 mg comprimate orodispersabile
TORENDO Q-TAB 4 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TORENDO 1 mg
Un comprimat filmat conține risperidonă 1 mg.
TORENDO 2 mg
Un comprimat filmat conține risperidonă 2 mg.
TORENDO 3 mg
Un comprimat filmat conține risperidonă 3 mg.
TORENDO 4 mg
Un comprimat filmat conține risperidonă 4 mg.

TORENDO Q-TAB 0,5 mg
Un comprimat orodispersabil conține risperidonă 0,5 mg.
TORENDO Q-TAB 1 mg
Un comprimat orodispersabil conține risperidonă 1 mg.
TORENDO Q-TAB 2 mg
Un comprimat orodispersabil conține risperidonă 2 mg.
TORENDO Q-TAB 3 mg
Un comprimat orodispersabil conține risperidonă 3 mg.
TORENDO Q-TAB 4 mg
Un comprimat orodispersabil conține risperidonă 4 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Torendo comprimate filmate	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
Lactoză monohidrat	116,4	115,65	114,9	114,15

Torendo comprimate orodispersabile	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
------------------------------------	--------	------	------	------	------

Aspartam	0,40 mg	0,80 mg	1,60 mg	2,40 mg	3,20 mg
----------	---------	---------	---------	---------	---------

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

TORENDO 1 mg - comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, cu șanț median pe una din fețe.

TORENDO 2 mg - comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocalie, cu șanț median pe una din fețe.

TORENDO 3 mg - comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, cu șanț median pe una din fețe.

TORENDO 4 mg - comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare verde, cu șanț median pe una din fețe.

Comprimat orodispersabil

TORENDO Q-TAB 0,5 mg - comprimate orodispersabile rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz, marmorate.

TORENDO Q-TAB 1 mg - comprimate orodispersabile rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz, marmorate.

TORENDO Q-TAB 2 mg - comprimate orodispersabile rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz, marmorate.

TORENDO Q TAB 3 mg - comprimate orodispersabile rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz, marmorate.

TORENDO Q TAB 4 mg - comprimate orodispersabile rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz, marmorate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Risperidona este indicată în tratamentul schizofreniei.

Risperidona este indicată în tratamentul episoadelor (acceselor) maniacale moderate până la severe asociate bolii bipolare.

Risperidona este indicată în tratamentul de scurtă durată (până la 6 săptămâni) al agresiunii persistente la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă care nu răspund la abordări nefarmacologice și unde există riscul de violență și autoagresivitate.

Risperidona este indicată în tratamentul simptomatic pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresiunii persistente în tulburările de comportament la copii începând de la vârsta de 5 ani și adolescenți cu funcții intelectuale sub medie sau cu retard mental diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, în care severitatea comportamentelor agresive sau disruptive necesită tratament farmacologic.

Tratamentul farmacologic trebuie să fie o parte integrantă a unui program de tratament mai comprehensiv, incluzând intervenții psihosociale și educaționale. Se recomandă ca risperidona să fie prescrisă de un specialist în neurologia infantilă și în psihiatria infantilă și a adolescentului sau de medici care sunt bine familiarizați cu tratamentul tulburării de comportament la copii și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie

Adulți

Risperidona poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi.

Pacienții trebuie să înceapă cu 2 mg risperidonă pe zi. Dozajul poate fi mărit în a doua zi la 4 mg. În continuare, doza poate fi menținută neschimbată sau poate fi individualizată, dacă este necesar. La majoritatea pacienților dozele zilnice eficiente sunt cuprinse între 4 și 6 mg. La unii pacienți, ar putea fi adecvate o fază mai lentă de creștere a dozei și o doză inițială și de întreținere mai mici.

Dozele mai mari de 10 mg pe zi nu au demonstrat o eficacitate superioară față de dozele mai mici și pot cauza o incidență crescută a simptomelor extrapiramidale. Nu s-a evaluat siguranța dozelor mai mari de 16 mg pe zi, de aceea nu sunt recomandate.

Vârstnici

Se recomandă o doză inițială de 0,5 mg de două ori pe zi. Această doză poate fi ajustată individual cu creșteri zilnice de la 0,5 mg de două ori pe zi la 1 până la 2 mg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Risperidona nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu schizofrenie datorită lipsei privind eficacitatea.

Episoade maniacale în boala bipolară

Adulți

Risperidona trebuie administrată o dată pe zi în fiecare zi, începând cu 2 mg risperidonă. Ajustările dozei, dacă sunt indicate, trebuie să se efectueze la intervale de cel puțin 24 de ore, cu creșteri ale dozei de 1 mg pe zi. Risperidona poate fi administrată în doze flexibile într-un interval de la 1 la 6 mg pe zi pentru a optimiza nivelul de eficacitate și tolerabilitate al fiecărui pacient. Doze zilnice mai mari de 6 mg risperidonă nu au fost investigate la pacienții cu episoade maniacale.

Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării risperidonei trebuie evaluată și justificată regulat.

Vârstnici

Se recomandă o doză inițială de 0,5 mg de două ori pe zi. Acest dozaj poate fi ajustat individual cu creșteri zilnice de la 0,5 mg de două ori pe zi la 1 până la 2 mg de două ori pe zi. Se recomandă precauție, deoarece experiența clinică la vârstnici este limitată.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea risperidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu manie bipolară, datorită lipsei datelor privind eficacitatea.

Agresivitate persistentă la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă

Se recomandă o doză inițială de 0,25 mg de două ori pe zi. Dacă este necesar, acest dozaj poate fi ajustat individual cu creșteri de 0,25 mg de două ori pe zi, dar nu la intervale mai mici de două zile. Doza optimă este de 0,5 mg de două ori pe zi la majoritatea pacienților. Totuși, la unii pacienți dozele eficiente pot fi de până la 1 mg de două ori pe zi.

Risperidona nu trebuie folosită mai mult de 6 săptămâni la pacienții cu agresivitate persistentă în demența Alzheimer. În timpul tratamentului, pacienții trebuie evaluați frecvent și regulat, iar necesitatea continuării administrării trebuie reevaluată.

Tulburări de comportament

Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani

Pentru subiecții cu greutatea corporală ≥ 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, acest dozaj poate fi ajustat individual cu creșteri de 0,5 mg o dată pe zi, dar nu la

intervale mai mici de două zile. Doza optimă este de 1 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Totuși, la unii pacienți dozele eficace pot fi de 0,5 mg o dată pe zi, în timp ce alți pacienți pot avea nevoie de 1,5 mg o dată pe zi.

Pentru subiecții cu greutatea corporală <50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,25 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, acest dozaj poate fi ajustat individual cu creșteri de 0,25 mg o dată pe zi, dar nu la intervale mai mici de două zile. Doza optimă este de 0,5 mg o dată pe zi pentru majoritatea pacienților. Totuși, la unii pacienți dozele eficace pot fi de 0,25 mg o dată pe zi, în timp ce alți pacienți pot avea nevoie de 0,75 mg o dată pe zi.

Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării risperidonei trebuie evaluată și justificată regulat.

Risperidona nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu există experiență privind utilizarea la copii cu vârsta sub 5 ani cu această tulburare.

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate mai mică de a elimina fracțiunea activă antipsihotică decât adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu funcția hepatică afectată au creșteri ale concentrației plasmatice ale fracțiunii libere a risperidonei.

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, independent de indicația terapeutică, doza inițială precum și dozele următoare trebuie înjumătățite, iar creșterea treptată a dozei trebuie să fie mai lentă. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la aceste grupuri de pacienți.

Mod de administrare

Torendo comprimate filmate

TORENDON comprimate filmate este destinat administrării orale. Alimentele nu afectează absorbția TORENDON.

Torendo Q-Tab comprimate orodispersabile

Torendo Q-Tab comprimate orodispersabile este destinat utilizării orale. Alimentele nu afectează absorbția Torendo Q-Tab.

Deoarece comprimatele orodispersabile sunt fragile, nu vor fi apăsat pentru scoaterea din folie, manevră care le poate deteriora. Pentru extragerea comprimatului, se va desprinde marginea blisterului în locul marcat, după care se scoate comprimatul cu atenție.

Se recomandă ca întreruperea tratamentului să se facă treptat. După încetarea bruscă a administrării dozelor mari de medicamente antipsihotice s-au semnalat foarte rar simptome acute de întrerupere, incluzând greața, vărsăturile, transpirațiile și insomnia (vezi pct. 4.8). De asemenea, pot apărea recurențe ale simptomelor psihotice și s-a raportat apariția tulburărilor motorii involuntare (cum sunt acatisia, distonia și diskinezia).

Schimbarea medicației antipsihotice anterioare

Când se consideră adecvat din punct de vedere medical, se recomandă întreruperea prin reducere treptată a medicației anterioare, în același timp cu inițierea tratamentului cu risperidonă. De asemenea, când se consideră adecvat din punct de vedere medical, trecerea pacienților de la un antipsihotic cu eliberare lentă la terapia cu risperidonă poate fi făcută înlocuind următoarea injecție programată. Trebuie reevaluată periodic necesitatea continuării medicației antipsihotice existente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru pacienții netratați anterior cu risperidonă, se recomandă determinarea tolerabilității cu risperidonă administrată oral, înainte de inițierea unui tratament cu TORENDON (vezi pct. 4.2).

Vârstnici cu demență

TORENDON nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență și, de aceea, nu este indicată utilizarea la acest grup de pacienți. TORENDON nu este autorizat pentru tratamentul tulburărilor de comportament generate de demență.

Mortalitate crescută la vârstnici cu demență

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, cu medicamente antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă administrată oral, la pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice s-a observat o mortalitate crescută, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu placebo, efectuate cu risperidonă administrată oral, la acest grup de pacienți, incidența mortalității a fost de 4,0% la pacienții tratați cu risperidonă, în comparație cu 3,1% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ (interval de încredere exact de 95%) a fost de 1,21 (0,7; 2,1). Vârsta medie (intervalul de vârstă) a pacienților care au decedat a fost de 86 ani (intervalul 67-100). Datele rezultate din două studii observaționale mari au demonstrat că pacienții vârstnici cu demență, care sunt tratați cu antipsihotice convenționale, sunt expuși, de asemenea, unui risc ușor crescut de deces, comparativ cu cei care nu sunt tratați. Datele existente sunt insuficiente pentru a da o estimare sigură a mărimii exacte a riscului și cauza riscului crescut nu este cunoscută. Limita până la care datele de mortalitate crescută rezultate din studiile observaționale pot fi atribuite medicamentului antipsihotic în comparație cu unele caracteristici ale pacienților nu este clară.

Administrare concomitentă cu furosemid

În studiile clinice controlate cu placebo efectuate pentru risperidonă administrată oral la pacienții vârstnici cu demență, s-a observat o incidență mai mare a mortalității la pacienții tratați cu furosemid concomitent cu risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 ani, intervalul de vârstă 75-97) în comparație cu pacienții tratați numai cu risperidonă (3,1%; vârsta medie 84 ani, intervalul de vârstă 70-96) sau numai cu furosemid (4,1%; vârsta medie 80 ani, intervalul de vârstă 67-90). Creșterea mortalității la pacienții tratați cu furosemid concomitent cu risperidonă s-a observat în două din cele patru studii clinice. Administrarea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice administrate în doze mici) nu a fost asociată cu observații asemănătoare.

Nu a fost identificat niciun mecanism fiziopatologic pentru a explica această descoperire și nu s-a observat un model consecvent pentru cauza decesului. Cu toate acestea, medicamentul trebuie utilizat cu prudență și trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale unui tratament concomitent cu alte diuretice puternice, înainte de a se lua decizia de a le utiliza. Nu a existat o incidență crescută a mortalității la pacienții care au utilizat alte diuretice ca tratament concomitent cu risperidonă. Independent de tratament, deshidratarea a fost un factor general de risc al mortalității și, prin urmare, trebuie evitată cu grijă la pacienții-vârstnici cu demență.

Independent de tratament, deshidratarea a fost un factor general al mortalității și de aceea trebuie evitată cu grijă la pacienții vârstnici cu demență.

Evenimente adverse cerebrovasculare (EACV)

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu unele antipsihotice atipice, la pacienți cu demență a fost observat un risc de aproximativ 3 ori mai mare de evenimente adverse cerebrovasculare. Datele agregate din șase studii clinice cu risperidonă, controlate cu placebo, efectuate predominant la pacienții vârstnici (>65 ani) cu demență, au arătat că EACV (grave și non-grave, combinate) au apărut la 3,3% (33/1009) dintre pacienții tratați cu risperidonă și la 1,2% (8/712) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ (interval de încredere exact de 95%) a fost de 2,96 (1,34; 7,50). Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Nu poate fi exclus un

risc crescut pentru alte antipsihotice sau alte categorii de pacienți. risperidonă trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

Riscul EAVC a fost semnificativ mai mare la pacienții cu demență de tip mixt sau vascular în comparație cu demența Alzheimer. De aceea, pacienții cu alte tipuri de demență decât Alzheimer nu trebuie tratați cu risperidonă.

Medicii sunt sfătuiți să evalueze riscurile și beneficiile utilizării risperidonei la pacienții cu demență, luând în considerare factorii care prevestesc riscul de accident vascular cerebral la fiecare pacient în parte.

Pacienții/persoanele care îngrijesc pacienții trebuie atenționați să raporteze imediat semnele și simptomele potențialelor EAVC, cum sunt o slăbiciune bruscă sau o amorțeală bruscă a feței, brațelor și picioarelor și probleme de vedere sau vorbire. Trebuie luate în considerare fără întârziere toate opțiunile de tratament, inclusiv întreruperea administrării de risperidonă.

Risperidona trebuie folosită numai pe termen scurt pentru agresivitate persistentă la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă, suplimentar la abordările nefarmacologice care au avut eficacitate limitată sau nu au avut nicio eficacitate atunci când există riscul potențial de violență sau autoagresivitate.

Pacienții trebuie reevaluați periodic, ca și necesitate a continuării tratamentului.

Hipotensiune arterială ortostatică

Din cauza activității alfa-blocante a risperidonei, poate apărea hipotensiune arterială (ortostatică), în special în perioada inițierii tratamentului. Hipotensiunea arterială semnificativă clinic a fost observată după punerea pe piață, în condițiile administrării concomitente a risperidonei și a tratamentului antihipertensiv. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, tulburări de conducere cardiacă, deshidratare, hipovolemie sau boli vasculare cerebrale). Raportul risc/beneficiu al tratamentului ulterior cu risperidonă trebuie evaluat, dacă persistă hipotensiunea ortostatică relevantă clinic.

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În contextul utilizării medicamentelor antipsihotice, inclusiv risperidonă, au fost raportate cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar ($< 1/10000$ pacienți).

Pacienții cu istoric de număr scăzut de leucocite clinic semnificativ sau de leucopenie/neutropenie indusă medicamentos trebuie monitorizați pe parcursul primelor luni de terapie și trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu risperidonă la primele semne ale unei scăderi clinic semnificative a numărului de leucocite în absența altor factori cauzatori.

Pacienții cu neutropenie clinic semnificativă trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa apariția febrei sau a altor simptome sau semne ale unei infecții și trebuie tratați imediat în cazul în care apar astfel de simptome sau semne. La pacienții cu neutropenie severă (număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9/l$) trebuie întrerupt tratamentul cu risperidonă, iar numărul de leucocite trebuie urmărit până la restabilire.

Diskinezie tardivă/simptome extrapiramidale (DT/SEP)

Medicamentele cu proprietăți de antagonist al receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea diskineziei tardive, caracterizată prin mișcări ritmice involuntare, predominant la nivelul limbii și/sau la nivelul feței. Debutul simptomelor extrapiramidale este un factor de risc pentru diskinezia tardivă. Dacă apar semne și simptome ale diskineziei tardive, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu orice fel de antipsihotic.

Precauția este justificată la pacienții la care se administrează concomitent atât psihostimulante (de ex. metilfenidat), cât și risperidonă, deoarece pot apărea simptome extrapiramidale atunci când se ajustează unul sau ambele medicamente. Se recomandă retragerea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

În timpul tratamentului cu antipsihotice, s-a raportat apariția sindromului neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate nervoasă vegetativă, status al conștienței modificat și concentrații plasmatiche crescute ale creatinfosfokinazei. Semnele suplimentare pot include mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a risperidonei.

Boală Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu când prescriu antipsihotice, inclusiv risperidonă, pacienților cu boala Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DCL). Boala Parkinson se poate agrava în timpul tratamentului cu risperidonă. Pacienții din ambele grupuri pot prezenta un risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamentele antipsihotice; acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Manifestarea acestei sensibilități crescute poate include confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, în plus față de simptomele extrapiramidale.

Reacții de hipersensibilitate

Cu toate că tolerabilitatea cu risperidona administrată oral trebuie stabilită înainte de inițierea tratamentului cu TORENDON, au fost raportate rar reacții anafilactice după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au tolerat anterior risperidona administrată oral (vezi pct. 4.2 și 4.8). Dacă apar reacții de hipersensibilitate, se întrerupe administrarea TORENDON; se inițiază măsuri generale de susținere adecvate din punct de vedere clinic și monitorizarea pacientului până la remisia semnelor și simptomelor (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Hiperglicemie și diabet zaharat

În timpul tratamentului cu risperidonă au fost raportate hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbare a unui diabet zaharat pre-existent. În unele cazuri, a fost raportată creștere ponderală prealabilă, care poate fi considerată factor predispozant. Asocierea cu cetoacidoza a fost raportată foarte rar, iar asocierea cu coma diabetică a fost raportată rar. Se recomandă monitorizare clinică adecvată, în conformitate cu ghidurile de utilizare ale medicamentelor antipsihotice. La pacienții tratați cu orice antipsihotic atipic, inclusiv risperidonă, trebuie monitorizate simptomele hiperglicemiei (precum polidipsia, poliuria, polifagia și senzația de slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați permanent, pentru a depista deteriorarea controlului glicemic.

Creștere ponderală

A fost raportată creștere ponderală semnificativă asociată cu utilizarea risperidonă. Greutatea corporală trebuie controlată periodic.

Hiperprolactinemie

Hiperprolactinemia este o reacție adversă frecventă a tratamentului cu risperidonă. La pacienții care prezintă dovezi ale unor reacții adverse posibile asociate cu prolactina (de exemplu. ginecomastie, tulburări menstruale, anovulație, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă, galactoree), se recomandă evaluarea concentrației plasmatică a prolactinei.

Studiile efectuate pe culturi tisulare sugerează că la om, proliferarea celulelor tumorale mamare poate fi stimulată de către prolactină. Cu toate că până acum nu a fost demonstrată nicio asociere clară cu

administrarea de antipsihotice în studiile clinice și epidemiologice, se recomandă prudență la pacienții cu antecedente medicale relevante. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu hiperprolactinemie pre-existentă și la pacienții cu eventuale tumori dependente de prolactină.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului-QT a fost foarte rar raportată ulterior punerii pe piață. Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență atunci când risperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, bradicardie sau perturbări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie), deoarece poate crește riscul efectelor aritmogene, precum și în cazul utilizării concomitente a unor medicamente cunoscute pentru efectul lor de prelungire a intervalului QT.

Convulsii

Risperidona trebuie utilizată cu prudență la pacienți cu antecedente de convulsii sau cu alte afecțiuni care pot reduce, teoretic, pragul convulsivant.

Priapism

Priapismul poate apărea în timpul tratamentului cu risperidonă, din cauza efectelor sale blocante alfa-adrenergice.

Reglare a temperaturii corporale

Perturbarea capacității organismului de a reduce temperatura centrală a corpului a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă precauții corespunzătoare în prescrierea risperidonei pacienților care se vor afla în circumstanțe ce pot contribui la creșterea temperaturii centrale a corpului, cum sunt exerciții fizice intense, expunerea la temperaturi extreme, tratament concomitent cu substanțe cu acțiune anticolinergică sau posibilitate de deshidratare.

Tromboembolism venos

S-au raportat cazuri de tromboembolism venos (TEV) în timpul utilizării medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu TORENDON și trebuie luate măsurile profilactice corespunzătoare.

Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament cu blocante alfa 1-adrenergice, inclusiv risperidonă (vezi pct. 4.8).

SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul beneficiu al întreruperii tratamentului cu blocante alfa 1-adrenergice, înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă și este necesară punerea în balanță a riscului întreruperii medicației antipsihotice.

Efect antiemetic

În studiile preclinice cu risperidonă s-a observat un efect antiemetic. Acest efect, dacă apare la om, poate masca semnele și simptomele supradozajului cu anumite medicamente sau ale unor afecțiuni precum ocluzia intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

Insuficiență renală sau hepatică

Deși risperidona administrată oral a fost studiată, TORENDONU a fost evaluat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. TORENDONU trebuie administrat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală au o capacitate redusă de a elimina fracțiunea antipsihotică activă a medicamentului, în comparație cu adulții cu funcție renală normală. Pacienți cu insuficiență hepatică prezintă creșteri ale concentrației plasmatice a fracțiunii libere a risperidonei (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Înainte de a se prescrie risperidonă unui copil sau adolescent cu tulburări de comportament, aceștia trebuie evaluați cu atenție pentru cauzele fizice și sociale ale comportamentului agresiv, cum sunt durerea sau cerințe inadecvate ale mediului de proveniență.

Efectul sedativ al risperidonei trebuie monitorizat îndeaproape la acest grup de populație din cauza posibilelor consecințe asupra capacității de învățare. O schimbare a momentului administrării risperidonei poate îmbunătăți impactul sedării asupra atenției la copii și adolescenți.

Risperidona a fost asociată cu creșterile medii ale greutateii corporale și a indicelui de masă corporală (IMC). Se recomandă determinarea greutateii corporale înainte de tratament și monitorizarea regulată a acesteia.

În studiile deschise pe termen lung, schimbările de înălțime se încadrează în valorile așteptate ale normelor adecvate vârstei. Nu a fost încă studiat adecvat efectul tratamentului pe termen lung cu risperidonă asupra maturizării sexuale și înălțimii.

Din cauza efectelor potențiale ale hiperprolactinemiei prelungite asupra creșterii și a maturizării sexuale la copii și adolescenți, trebuie avută în vedere evaluarea clinică regulată a statusului endocrinologic, incluzând măsurători ale înălțimii, greutateii, maturizării sexuale, monitorizarea menstruației și alte efecte potențiale legate de prolactină.

Rezultatele unui mic studiu observațional, efectuat după punerea pe piață, au arătat că subiecții cu vârsta cuprinsă între 8-16 ani, expuși la risperidonă, au fost în medie cu aproximativ 3,0-4,8 cm mai înalți decât cei tratați cu alte medicamente antipsihotice atipice. Acest studiu nu a fost adecvat pentru a determina dacă expunerea la risperidonă a avut vreun impact asupra înălțimii definitive la adult, sau dacă rezultatul a fost consecința unui efect direct al risperidonei asupra creșterii osoase, sau unui efect al bolii preexistente în sine asupra creșterii osoase, sau rezultatul unui control mai bun al bolii preexistente, având ca rezultat o mărire a creșterii liniare.

Pe parcursul tratamentului cu risperidonă trebuie efectuate examinări regulate cu scopul de a identifica simptomele extrapiramidale și alte tulburări de mișcare.

Pentru recomandări specifice legate de dozare la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2

Excipienți

TORENDONU comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament (*atenționarea este valabilă numai în cazul comprimatelor filmate*). TORENDONU comprimate filmate conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu” (*atenționarea este valabilă numai în cazul comprimatelor filmate*).

TORENDONU Q-TAB comprimate orodispersabile conține aspartam. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător persoanelor cu fenilketonurie, care este o afecțiune genetică rară, în care se acumulează fenilalanina, deoarece organismul nu o poate elimina în mod corespunzător (*atenționarea este valabilă numai în cazul comprimatelor orodispersabile*).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost evaluate în mod sistematic interacțiunile TORENDON cu alte medicamente administrate concomitent. Datele privind interacțiunile medicamentoase prezentate la acest punct se bazează pe studii cu TORENDON administrat oral.

Interacțiuni corelate cu profilul farmacodinamic

Medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT

Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în prescrierea risperidonei concomitent cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, precum antiaritmice (de exemplu, chinidină, disopiramidă, procainamidă, propafenonă, amiodaronă, sotalol), antidepresive triciclice (cum este amitriptilina), antidepresive tetraciclice (cum este maprotilina), unele antihistaminice, alte antipsihotice, unele antimalarice (cum sunt chinina și meflochina) și cu medicamente care determină dezechilibru electrolitic (hipokaliemie, hipomagnezieemie), bradicardie sau acelea care inhibă metabolizarea hepatică a risperidonei. Această listă este ilustrativă, însă nu exhaustivă.

Medicamente cu acțiune centrală și alcoolul etilic

Risperidona trebuie utilizată cu prudență concomitent cu alte substanțe care acționează la nivelul sistemului nervos central, incluzând în mod special cu alcoolul etilic, opiaceele, antihistaminicele și benzodiazepinele, din cauza riscului crescut de sedare.

Levodopa și agoniștii dopaminergici

Risperidona poate antagoniza efectul levodopa și al altor agoniști dopaminergici. În cazul în care această administrare concomitentă este considerată necesară, în special în stadiul terminal al bolii Parkinson, trebuie prescrisă doza minimă eficace pentru fiecare medicament.

Medicamente cu efect hipotensiv

Ulterior punerii pe piață, s-a observat hipotensiune arterială semnificativă clinic în cazul administrării risperidonei concomitent cu tratamentul antihipertensiv.

Paliperidonă

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de risperidonă administrată pe cale orală cu paliperidonă, deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și asocierea celor două medicamente poate să ducă la o expunere suplimentară la fracțiunea activă, cu efect antipsihotic.

Psihostimulante

Utilizarea concomitentă a psihostimulantelor (de ex. metilfenidat) împreună cu risperidona poate duce la simptome extrapiramidale atunci când este schimbat oricare dintre tratamente sau ambele (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni corelate cu profilul farmacocinetic

Risperidona este metabolizată în principal prin intermediul CYP2D6 și într-o mai mică măsură, prin intermediul CYP3A4. Atât risperidona, cât și metabolitul său activ 9-hidroxi-risperidona sunt substraturi ale P-glicoproteinei (P-gp). Substanțele care modifică activitatea CYP2D6 sau substanțele puternic inhibitoare sau inductoare ale CYP3A4 și/sau inhibitoare ale activității P-gp, pot influența farmacocinetica fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Inhibitori puternici ai CYP2D6

Administrarea risperidonei concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2D6 poate crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, însă mai puțin comparativ cu fracția cu acțiune antipsihotică a acesteia. Doze mai mari ale unui inhibitor mai puternic al CYP2D6 pot crește concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei (de exemplu, paroxetina, a se vedea mai jos). Se așteaptă ca alți inhibitori ai CYP2D6, precum chinidina, să influențeze într-un mod similar concentrațiile plasmatice ale risperidonei. Atunci când este inițiată sau întreruptă administrarea concomitentă a paroxetinei, chinidinei sau a unui alt inhibitor puternic de CYP2D6, în special la doze mari, medicul trebuie să reevalueze doza de risperidonă.

Inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai P-gp

Administrarea risperidonei concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau P-gp poate crește în mod substanțial concentrațiile plasmatice ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Atunci când se inițiază sau se întrerupe administrarea concomitentă a itraconazol sau a unui alt inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau inhibitor de P-gp, medicul trebuie să reevalueze doza de risperidonă.

Inductori ai CYP3A4 și/sau ai P-gp

Administrarea risperidonei concomitent cu un inductor puternic al CYP3A4 și/sau P-gp poate scădea concentrațiile plasmatice ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Atunci când este inițiată sau întreruptă administrarea concomitentă a carbamazepinei sau al unui alt inductor puternic de CYP3A4 și/sau P-gp, medicul trebuie să reevalueze doza de risperidonă. Inductorii de CYP3A4 exercită efectul lor într-o manieră dependentă de timp, iar efectul maxim se obține într-un interval de timp de cel puțin 2 săptămâni după inițiere. În schimb, la întreruperea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita o perioadă de cel puțin 2 săptămâni pentru scăderea efectului.

Medicamente cu rată înaltă de fixare pe proteinele plasmatice

Atunci când risperidona se administrează concomitent cu medicamente care se fixează puternic de proteinele plasmatice, nu se observă nici un fel de detașare relevantă clinic a medicamentelor de la nivelul proteinelor plasmatice. Atunci când se administrează medicație concomitentă, trebuie citite informațiile cu privire la căile de metabolizare și posibila necesitate de ajustare a dozei.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost realizate numai la adulți. Nu este cunoscută relevanța rezultatelor obținute în cadrul acestor studii la copii și adolescenți.

Exemple

Sunt prezentate mai jos exemple de medicamente care pot eventual interacționa sau pentru care există dovezi că nu interacționează cu risperidona:

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii risperidonei

Antibacteriene:

- Eritromicina, un inhibitor moderat al CYP3A4 și al P-gp, nu modifică farmacocinetica risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.
- Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al P-gp, a scăzut concentrațiile plasmatice ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Anticolinesterazice:

- Donepezil și galantamina, ambele fiind substraturi ale CYP2D6 și CYP3A4, nu prezintă un efect relevant clinic asupra farmacocineticii risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Antiepileptice:

- S-a demonstrat că administrarea carbamazepinei, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al P-gp, scade concentrația plasmatică a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Efecte similare pot fi observate, de exemplu, în cazul administrării de fenitoină și fenobarbital, care induc, de asemenea, enzima hepatică CYP3A4, precum și glicoproteina P.
- Topiramat a scăzut în mai mică măsură biodisponibilitatea risperidonei, însă nu a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Prin urmare, este puțin probabil ca această interacțiune să aibă semnificație clinică.

Antifungice:

- Itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al P-gp la doza de 200 mg/zi a crescut concentrațiile plasmaticice ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei cu aproximativ 70% în cazul administrării unor doze de risperidonă între 2 mg și 8 mg/zi.
- Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al P-gp la doza de 200 mg/zi a crescut concentrațiile plasmaticice ale risperidonei și scade concentrațiile plasmaticice ale 9-hidroxi-risperidonei.

Antipsihotice:

- Fenotiazinele pot crește concentrațiile plasmaticice ale risperidonei, dar nu pe cele ale fracției cu acțiune antipsihotică.

Antivirale:

- Inhibitorii de protează: Nu sunt disponibile date din studii validate efectuate în acest scop; cu toate acestea, deoarece ritonavir este un inhibitor puternic CYP3A4 și un inhibitor slab al CYP2D6, ritonavir și inhibitorii de protează potențați de ritonavir cresc posibil concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Beta-blocante:

- Unele beta-blocante pot crește concentrațiile plasmaticice ale risperidonei, dar nu pe cele ale fracției cu acțiune antipsihotică.

Blocante ale canalelor de calciu:

- Verapamil, un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor al P-gp, crește concentrația plasmatică a risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică.

Gastrointestinale:

- Antagoniști ai receptorilor H2: Cimetidina și ranitidina, ambele inhibitori activi ai CYP2D6 și ai CYP3A4, au mărit biodisponibilitatea risperidonei, dar numai în mică măsură a fracției cu acțiune antipsihotică.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și antidepresivele triciclice:

- Fluoxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrațiile plasmaticice ale risperidonei, dar în mai mică măsură comparativ cu fracția cu acțiune antipsihotică a risperidonei.
- Paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrațiile plasmaticice ale risperidonei, dar într-o măsură mai mică a fracției cu acțiune antipsihotică la doze de până la 20 mg/zi. Cu toate acestea, doze mai mari de paroxetină pot crește concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotice a risperidonei.
- Antidepresivele triciclice pot crește concentrațiile plasmaticice ale risperidonei, dar nu și pe cele ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Amitriptilina nu afectează farmacocinetica sau a fracției cu acțiune antipsihotică.
- Sertralina, un inhibitor slab al CYP2D6, și fluvoxamina, un inhibitor slab al CYP3A4, la doze de până la 100 mg/zi nu sunt asociate cu modificări clinice semnificative ale concentrațiilor fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Cu toate acestea, doze mai mari de 100 mg/zi de sertralina sau fluvoxamină pot crește concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Efectul risperidonei asupra farmacocineticii altor medicamente

Antiepileptice:

- Nu s-a demonstrat niciun efect clinic relevant al risperidonei asupra farmacocineticii valproatului sau topiramatului.

Antipsihotice:

- Aripiprazol, un substrat CYP2D6 și CYP3A4: Risperidona comprimate sau cu administrare injectabilă nu a influențat farmacocinetica aripiprazolului însumat cu metabolitul său activ dehidroaripiprazol.

Glicozide digitale:

- Nu s-a demonstrat niciun efect clinic relevant al risperidonei asupra farmacocineticii digoxinului.

Litiu:

- Nu s-a demonstrat niciun efect clinic relevant al risperidonei asupra farmacocineticii litiului.

Administrarea risperidonei concomitent cu furosemid

- A se vedea pct. 4.4 privind creșterea mortalității la pacienții vârstnici cu demență la care se administrează concomitent furosemid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate legate de utilizarea risperidonei la gravide.

Risperidona nu s-a dovedit teratogenă în studiile efectuate la animale, dar s-au descoperit alte tipuri de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial nu este cunoscut la om.

La nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv risperidonă) în timpul trimestrului trei de sarcină există riscul de reacții adverse, inclusiv simptome extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere care pot varia după naștere, ca severitate și durată. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, sindrom de insuficiență respiratorie acută sau tulburări de alimentație. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Risperidona nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

În studiile efectuate la animale, risperidona și 9-hidroxi-risperidona se excretă în lapte. De asemenea, la om, s-a demonstrat că risperidona și 9-hidroxi-risperidona se excretă în lapte în cantități mici. Nu există date disponibile în legătură cu reacțiile adverse în cazul alăptării la sugari. Prin urmare, trebuie evaluat avantajul alăptării, față de riscurile potențiale pentru copil.

Fertilitatea

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor dopaminergici D2, risperidona crește concentrația plasmatică a prolactinei. Hiperprolactinemia poate suprima GnRH de la nivelul hipotalamusului, determinând reducerea secreției gonadotropinei pituitare. Aceasta, la rândul său, poate inhiba funcția de reproducere, prin afectarea steroidogenezei gonadelor, atât la pacienții de sex feminin, cât și la cei de sex masculin.

Nu au existat efecte relevante observate în studiile non-clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Risperidona are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, din cauza efectelor potențiale vizuale și asupra sistemului nervos (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se cunoaște sensibilitatea lor individuală la medicament.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) (incidența $\geq 1/10$) sunt: insomnia, anxietatea, cefaleea, infecțiile tractului respirator superior, parkinsonismul și depresia. RAM aparent corelate cu doza au inclus parkinsonismul și acatisia.

Mai jos, sunt prezentate toate RAM care au fost raportate în studiile clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață a risperidonei, în funcție de categoria de frecvență estimată în studiile clinice cu risperidonă. Se utilizează următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	infecții ale tractului respirator superior	pneumonie, bronșită, sinuzită, infecție de tract urinar, gripă	infecții ale tractului respirator, cistită, infecții otice, infecții oculare, amigdalită, onicomicoză, celulită, infecții, infecții localizate, infecții virale, acaroadermatită, abces subcutanat		
Tulburări hematologice și limfatice		anemie	leucopenie, trombocitopenie, scăderea hematocritului	agranulocitoză ^c , neutropenie, creșterea numărului de eozinofile	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reacție anafilactică ^c	
Tulburări endocrine		hiperprolactinemie ^a	glicozurie	secreție inadecvată de hormon antidiuretic	
Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, scădere ponderală, scăderea apetitului alimentar	diabet zaharat ^b , anorexie, valori crescute ale trigliceridemie, valori crescute ale colesterolmie	intoxicație cu apă ^c , hipoglicemie, hiperinsulinemie ^c , polidipsie	cetoacidoză diabetică
Tulburări psihice	insomnie ^d , depresie, anxietate	tulburări de somn, agitație, libidou scăzut	manie, stare de confuzie, anorgasmie, nervozitate, coșmaruri	catatonie, somnambulism, tulburare de alimentație asociată cu somnul, apatizare afectivă	
Tulburări ale sistemului nervos	parkinsonism ^d , cefalee	sedare/ somnolență, acatizie ^d , distonie ^d , amețală, diskinezie ^d , tremor	diskinezie tardivă, ischemie cerebrală, pierderea conștienței, convulsii ^d , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, tulburări de echilibru, coordonare anormală, amețală posturală, tulburări de atenție, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, afecțiuni cerebrovasculare, lipsa de răspuns la stimuli, scăderea nivelului de conștiență, comă diabetică, titubații ale capului	

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări oculare		vedere încețoșată	conjunctivită, xeroftalmie, creșterea lacrimației, hiperemie oculară	ocluzia arterei retiniene, glaucom, tulburări de motilitate oculară, oculogirație, fotofobie, formarea de cruste palpebrale, sindrom de iris flasc (intraoperator) ^c	
Tulburări acustice și vestibulare			vertij, tinitus, otalgie		
Tulburări cardiace		tahicardie	fibrilație atrială, bloc atrioventricular, tulburări de conducere, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, bradicardie, anomalii pe electrocardiogramă, palpitații	aritmie sinusală	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	hipotensiune arterială ortostatică	embolie pulmonară, tromboză venoasă, hiperemie facială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee, durere faringolaringiană, tuse, congestie nazală	hiperventilație, congestie de tract respirator, wheezing, epistaxis	sindrom de apnee în somn, pneumonie de aspirație, congestie pulmonară, raluri, disfonie, tulburări respiratorii	
Tulburări gastro-intestinale		dureri abdominale, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, gastroenterită, diaree, dispepsie, xerostomie, dureri dentare	incontință fecală, disfagie, flatulență	pancreatită, obstrucție intestinală, edem lingual, fecalom, cheilită	ileus
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie	prurit, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, modificări de culoare ale tegumentului, acnee, dermatită seboreică	erupție cutanată medicamentoasă, urticarie, hiperkeratoză, mătreață, afecțiuni cutanate, leziuni cutanate	angioedem

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament				
	Frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		spasme musculare, dureri musculo-scheletice, dorsi, artralgie	creșterea creatin fosfokinazei sanguine, rigiditate articulară, inflamația articulațiilor, hipotonie musculară, cervicalgie	rabdomioliză, postură anormală	
Tulburări renale și ale căilor urinare		incontinență urinară	polakiurie, retenție urinară, disurie		
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				sindrom de întrerupere la nou-născut ^c	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		disfuncție erectilă, amenoree, galactoree	tulburări de ejaculare, întârzierea menstruației, tulburări de menstruație ^d , ginecomastie, disfuncție sexuală, dureri la nivelul sânelor, disconfort la nivelul sânelor, secreții vaginale	priapism ^e , angorjarea sânelor, creșterea în dimensiuni a sânelor, secreții mamare	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		edem ^d , febră, dureri toracice, astenie, fatigabilitate,	edem facial, frisoane, creșterea temperaturii corporale, mers anormal, sete, disconfort toracic, stare de rău, senzații anormale, indurație ^e	hipotermie, scăderea temperaturii corporale, senzație de rece la nivelul extremităților, sindrom de întrerupere, disconfort	
Tulburări hepatobiliare		creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creșterea concentrației plasmatice a gamma-glutamyltransferazei	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	icter	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		căderi	dureri asociate cu procedurile utilizate		

^a Hiperprolactinemia poate, în unele cazuri, să ducă la ginecomastie, perturbări ale ciclului menstrual, amenoree, anovulație, galactoree, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă.

^b În studii controlate cu placebo, diabetul zaharat a fost raportat la 0,18% dintre subiecții tratați cu risperidonă comparativ cu o rată de 0,11% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența globală din toate studiile clinice a fost de 0,43% la toți subiecții tratați cu risperidonă.

^c Nu s-a observat în studiile clinice cu risperidonă, dar s-a observat în experiența ulterioară punerii pe piață a risperidonei.

^d Pot apărea tulburări extrapiramidale: **parkinsonism** (hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletală, simptome de parkinsonism, hipersialoree, rigiditate „în roată dințată”, bradichinezie, hipochinezie, facies fixat, spasticitate musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian în repaus), **acatisie** (acatisie, agitație, hiperchinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, dischinezie (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie.

Distonia include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracturi musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizie a limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasmul lingual și trismus. Trebuie remarcat faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome, care nu au în mod exclusiv origine extrapiramidală.

Insomniile includ: insomnie de inducție (inițială), insomnie intermediară. **Convulsiile** includ: convulsii grand mal; **Tulburările menstruale** includ: menstruație neregulată, oligomenoree. **Edemele** includ: edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu.

Reacții adverse observate cu formulările de paliperidonă

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei, prin urmare, profilul reacțiilor adverse pentru aceste substanțe este reciproc relevant. În plus față de reacțiile adverse menționate mai sus, următoarea reacție adversă a fost observată în contextul utilizării paliperidonei și poate apărea și în cazul administrării risperidonei.

Tulburări cardiace

Sindrom de tahicardie ortostatică posturală

Efecte de clasă

Similar altor antipsihotice, după punerea pe piață s-au raportat cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT. Alte efecte cardiace de clasă raportate pentru antipsihoticele care prelungesc intervalul QT includ aritmie ventriculară, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, moarte subită, stop cardiac și torsada vârfurilor.

Tromboembolism venos

În timpul utilizării medicamentelor antipsihotice, s-au raportat cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolism pulmonar și cazuri de tromboză venoasă profundă (frecvență necunoscută).

Creștere ponderală

În studiul clinic dublu orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, 9% din pacienții tratați cu risperidonă au prezentat o creștere ponderală de $\geq 7\%$ din greutatea corporală la momentul final, în comparație cu 6% din pacienți cărora li s-a administrat placebo. În studiul deschis cu risperidonă care a durat 1 an, variațiile ponderale ale pacienților au fost, în general, în limita a $\pm 7\%$ față de valoarea inițială, 25% din pacienți având o creștere a greutății corporale de $\geq 7\%$.

Informații suplimentare la grupurile speciale de pacienți

Mai jos sunt descrise reacții adverse la medicament care au fost raportate cu o incidență mai mare la pacienții vârstnici cu demență sau la copii și adolescenți decât la grupul pacienților adulți:

Pacienți vârstnici cu demență

Atacul ischemic tranzitoriu și accidentele vasculare cerebrale sunt RAM raportate în studiile clinice cu o frecvență de 1,4%, respectiv de 1,5% la pacienții vârstnici cu demență. În plus, s-au raportat următoarele RAM cu o frecvență de $\geq 5\%$ la pacienții vârstnici cu demență și cu o frecvență de cel

puțin două ori mai mare decât cea observată la alte grupuri de pacienți adulți: infecții ale tractului urinar, edem periferic, letargie și tuse.

Copii și adolescenți

În general, se așteaptă ca tipurile de reacții adverse la copii să fie similare celor observate la adulți. S-au raportat următoarele RAM cu o frecvență $\geq 5\%$ la pacienții copii și adolescenți (între 5 și 17 ani) și cu o frecvență de cel puțin două ori mai mare decât cea observată în studiile clinice la adulți: somnolență/sedare, fatigabilitate, cefalee, apetit alimentar crescut, vărsături, infecții de tract respirator superior, congestie nazală, algii abdominale, amețeală, tuse, febră, tremor, diaree și enurezis. Efectul tratamentului prelungit cu risperidonă asupra maturării sexuale și a înălțimii nu a fost studiat prin metode adecvate (vezi pct. 4.4 Copii și adolescenți).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele rezultate din exacerbarea efectelor farmacologice ale risperidonei. Acestea includ somnolență și sedare, tahicardie, hipotensiune arterială și simptome extrapiramidale. În caz de supradozaj s-au raportat prelungirea intervalului QT și convulsii. Torsada vârfurilor a fost raportată în asociere cu un supradozaj de TORENDOL administrat oral combinat cu paroxetină.

În caz de supradozaj acut trebuie să se ia în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Abordare terapeutică

Se asigură și se menține permeabilitatea căilor respiratorii și se instituie oxigenarea și ventilarea adecvată. Trebuie avute în vedere lavajul gastric (după intubare, dacă pacientul este inconștient) și administrarea de cărbune activat concomitent cu un laxativ atunci când ingerarea medicamentului a avut loc cu mai puțin de o oră în urmă.

Monitorizarea funcțiilor cardiovasculare trebuie inițiată cât mai curând posibil și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică continuă pentru a diagnostica posibile aritmii.

Nu există un antidot specific pentru risperidonă. Prin urmare, trebuie instituite măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, cum sunt administrarea intravenoasă de lichide și/sau administrarea de medicamente simpatomimetice. În cazul simptomelor extrapiramidale grave, trebuie administrată medicație anticolinergică. Supravegherea medicală permanentă și monitorizarea medicală trebuie să continue până când starea pacientului se restabilește.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX08.

Mecanism de acțiune

Risperidona este un antagonist monoaminergic selectiv cu proprietăți unice. Are o mare afinitate pentru receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Risperidona se fixează și la nivelul receptorilor alfa₁-adrenergici, și cu o afinitate mai mică, la nivelul receptorilor H₁-histaminergici și alfa₂-adrenergici. Risperidona nu are afinitate pentru receptorii colinergici. Cu toate că risperidona este un antagonist puternic al receptorilor dopaminergici D₂ și se consideră că îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, determină în măsură mai mică deprimarea activităților motorii și inducerea catalepsiei comparativ cu alte antipsihotice clasice. Antagonismul central echilibrat al receptorilor serotoninergici și dopaminergici poate reduce incidența reacțiilor adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică la simptomele negative și afective ale schizofreniei.

Eficacitate clinică

Schizofrenia

Eficacitatea risperidonei în tratamentul pe termen scurt al schizofreniei a fost stabilită în patru studii, cu durată de 4 până la 8 săptămâni, care au înrolat peste 2500 de pacienți, care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. Într-un studiu de 6 săptămâni, controlat cu placebo, care a implicat creșterea treptată a dozei de risperidonă până la 10 mg pe zi administrată de două ori pe zi, risperidona a fost superioară față de placebo în scorul total al Scalei de punctare psihiatrică succintă (BPRS). Într-un studiu clinic de 8 săptămâni controlat cu placebo, implicând 4 doze fixe de risperidonă (2, 6, 10 și 16 mg pe zi, administrate de două ori pe zi), toate cele patru grupuri tratate cu risperidonă au fost superioare celor cu placebo în ceea ce privește scorul total pe Scala sindromului pozitiv și negativ (PANSS). Într-un studiu clinic comparativ al dozelor, care a durat 8 săptămâni, și care a implicat cinci doze fixe de risperidonă (1, 4, 8, 12 și 16 mg pe zi administrate de două ori pe zi), grupurile tratate cu doze de 4, 8, și 16 mg pe zi de risperidonă au fost superioare grupului tratat cu doza de risperidonă de 1 mg în ceea ce privește scorul total PANSS. Într-un studiu clinic comparativ al dozelor de 4 săptămâni controlat cu placebo, implicând 2 doze fixe de risperidonă (4 și 8 mg pe zi administrate o dată pe zi), ambele grupuri tratate cu doze de risperidonă au fost superioare celor cu placebo în câteva măsurători PANSS, inclusiv PANSS total și o măsurare a răspunsului (reducere >20% în scorul total PANSS). Într-un studiu clinic cu durată mai lungă, pacienților tratați ambulatoriu, care îndeplineau predominant criteriile DSM-IV pentru schizofrenie și care fuseseră stabili clinic timp de cel puțin 4 săptămâni în urma medicației antipsihotice, li s-a administrat aleatoriu fie risperidonă în doze de la 2 la 8 mg pe zi, fie haloperidol timp de 1 până la 2 ani de observație a recidivelor.

Pacienții cărora li s-a administrat risperidonă au prezentat o perioadă semnificativ mai lungă între recidive în acest interval de timp în comparație cu pacienții tratați cu haloperidol.

Episoadele maniacale în boala bipolară

Eficacitatea monoterapiei cu risperidonă în tratamentul acut al episoadelor maniacale asociate cu boala bipolară I a fost demonstrată în trei studii clinice dublu orb controlate cu placebo, cu monoterapie, la aproximativ 820 de pacienți care sufereau de boală bipolară I, pe baza criteriilor DSM-IV. În cele trei studii, s-a demonstrat că risperidona în doze de 1 până la 6 mg pe zi (doza inițială 3 mg în două studii și 2 mg într-un studiu) a fost semnificativ superioară față de placebo în ceea ce privește criteriul clinic final principal prespecificat, adică, modificarea de la valoarea inițială a scorului total pe Scala de punctare a maniei la tineri (YMRS) la săptămâna 3. Rezultatele de eficacitate secundară au fost, în general, în conformitate cu rezultatul principal. Procentul de pacienți cu o scădere de $\geq 50\%$ în scorul total YMRS de la valoarea inițială la valoarea finală la săptămâna 3 a fost semnificativ mai mare pentru risperidonă decât pentru placebo. Unul dintre cele trei studii a inclus o ramură cu haloperidol și o fază de întreținere de 9 săptămâni dublu orb.

Eficacitatea s-a menținut de-a lungul perioadei de 9 săptămâni de întreținere a tratamentului.

Modificarea față de valoarea inițială în totalul YMRS a arătat o îmbunătățire continuă și a fost comparabilă între risperidonă și haloperidol în săptămâna 12.

Eficacitatea risperidonei adăugată la stabilizatorii de dispoziție în tratamentul maniei acute a fost demonstrată în unul din două studii clinice dublu orb de trei săptămâni la aproximativ 300 de pacienți care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru boala bipolară I. Într-un studiu de 3 săptămâni, risperidona în doze de la 1 până la 6 mg pe zi începând cu 2 mg pe zi suplimentar la litiu sau valproat a fost superioară litiului sau valproatului în monoterapie în ceea ce privește criteriul clinic final principal prespecificat, adică, modificarea de la valoarea inițială a scorului total YMRS în săptămâna 3. Într-un al doilea studiu de 3 săptămâni, risperidona în doze de la 1 până la 6 mg pe zi începând de la 2 mg pe zi, asociată cu litiu, valproat sau carbamazepină, nu a fost superioară litiului, valproatului sau carbamazepinei administrate în monoterapie în ceea ce privește reducerea scorului total YMRS. O posibilă explicație pentru eșecul acestui studiu a fost inducerea clearance-ului risperidonei și 9-hidroxi-risperidonei de către carbamazepină, ducând la concentrații subterapeutice de risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă. Atunci când grupul cu carbamazepină a fost exclus într-o analiză *post-hoc*, risperidona asociată cu litiu sau valproat a fost superioară litiului sau valproatului administrate în monoterapie în reducerea scorului total YMRS.

Agresivitatea persistentă în demență

Eficacitatea risperidonei în tratamentul simptomelor comportamentale și psihice ale demenței (SCPD), care includ tulburări de comportament, cum sunt agresivitatea, agitația, psihoza, hiperactivitatea și tulburările afective, s-a demonstrat în trei studii clinice dublu orb, controlate cu placebo, la 1150 de pacienți vârstnici cu demență moderată până la severă. Un studiu a inclus doze fixe de risperidonă de 0,5, 1, și 2 mg pe zi.

Două studii clinice cu doze flexibile au inclus grupuri tratate cu risperidonă în intervalul 0,5 până la 4 mg pe zi, respectiv 0,5 până la 2 mg pe zi. Risperidona a demonstrat eficacitate semnificativă statistic și importantă clinic în tratarea agresivității și mai puțină consistență în tratarea agitației și psihozei la pacienții vârstnici cu demență (conform măsurătorilor de Patologie comportamentală pe scala de punctare a bolii Alzheimer [BEHAVE-AD] și Evaluarea agitației Cohen-Mansfield [CMAI]). Efectul terapeutic al risperidonei a fost independent de scorul Examinării minime a stării mentale (MMSE) (și în consecință de gravitate a demenței), de proprietățile sedative ale risperidonei, de prezența sau absența psihozei, precum și de tipul de demență, Alzheimer, vasculară sau mixtă. (vezi, de asemenea, pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Tulburările de comportament

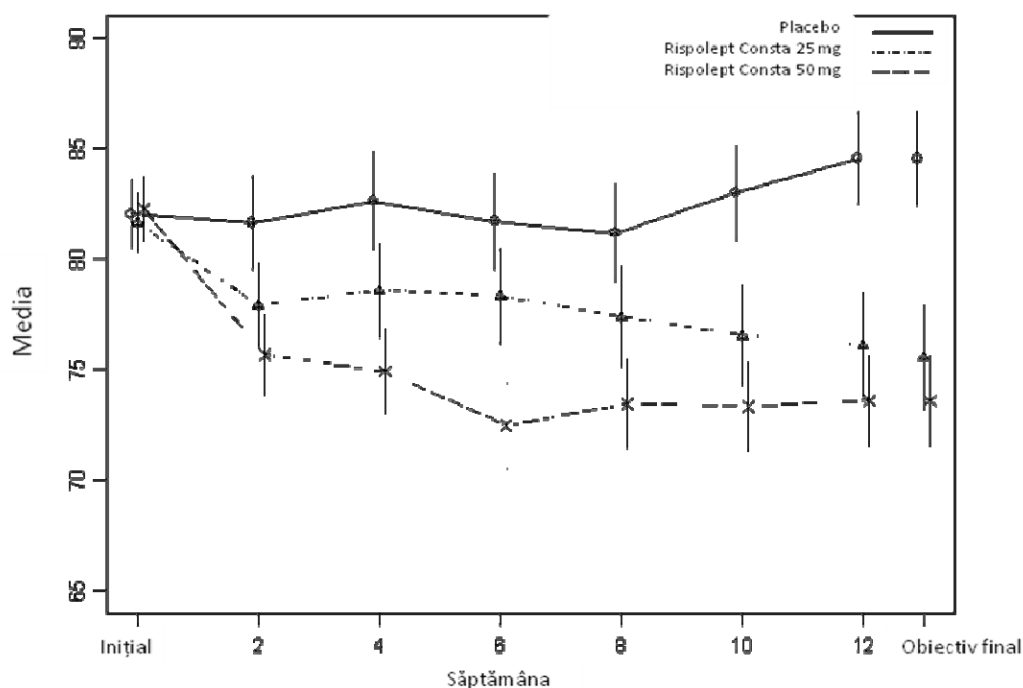
Eficacitatea risperidonei în tratamentul pe termen scurt al comportamentelor disruptive a fost demonstrată în două studii dublu orb controlate cu placebo la aproximativ 240 de pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani, cu diagnostic DSM-IV de tulburări de comportament disruptive (DBD) și funcție intelectuală la graniță, retard mental ușor sau moderat/tulburări de învățare. În cele două studii, risperidona în doze de 0,02 până la 0,06 mg/kg și zi a fost semnificativ superioară față de placebo în ceea ce privește criteriul clinic final principal prespecificat, adică, schimbarea de la valoarea inițială pe subscala Probleme de comportament a Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) la săptămâna 6.

Eficacitatea TOREND (25 mg și 50 mg) în abordarea terapeutică a manifestărilor tulburărilor psihotice (schizofrenie/tulburare schizoafectivă) s-a stabilit într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo, efectuat la pacienți adulți cu psihoză internați și tratați ambulatoriu, care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie.

Într-un studiu comparativ cu durata de 12 săptămâni, efectuat la pacienți cu schizofrenie stabilizați terapeutic, TOREND s-a dovedit a fi la fel de eficace ca și forma cu administrare orală - comprimate. Siguranța și eficacitatea pe termen lung (50 de săptămâni) a TOREND au fost evaluate, de asemenea, într-un studiu deschis la pacienți stabiliizați terapeutic, internați și tratați ambulatoriu, care

au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie sau tulburare schizoafectivă. Eficacitatea în timp a fost menținută cu TOREND (Figura 1).

Figura 1. Media scorului PANSS total în timp (LOCF) la pacienții cu schizofrenie.



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Risperidona este complet absorbită după administrarea orală, atingând concentrația plasmatică maximă în 1 până la 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a risperidonei este de 70% (VC=25%). Biodisponibilitatea orală relativă a risperidonei dintr-un comprimat este de 94% (VC=10%) în comparație cu soluția. Absorbția nu este afectată de alimente și astfel risperidona poate fi administrată în timpul sau între mese. Concentrația constantă a risperidonei este atinsă într-o zi la majoritatea pacienților. Concentrația constantă a 9-hidroxi-risperidonei este atinsă în 4-5 zile de administrare a dozei.

Distribuție

Risperidona se distribuie rapid. Volumul de distribuție este de 1-2 l/kg. În plasmă, risperidona este fixată de albumină și alfa-1-acid glicoproteină. Fixarea risperidonei de proteinele plasmatică este de 90%; cea a metabolitului activ 9-hidroxi-risperidonă este de 77%.

Metabolizare și eliminare

Risperidona este metabolizată de CYP2D6 în 9-hidroxi-risperidonă, care exercită o activitate farmacologică similară cu a risperidonei. Risperidona plus 9-hidroxi-risperidonă formează fracția cu activitate antipsihotică. CYP2D6 este supus polimorfismului genetic. Persoanele care au o metabolizare CYP2D6 amplă transformă rapid risperidona în 9-hidroxi-risperidonă, în timp ce persoanele cu metabolizare CYP2D6 redusă o transformă mult mai lent. Cu toate că persoanele care metabolizează extensiv prezintă concentrații plasmatică mai mici de risperidonă și concentrații plasmatică mai mari de 9-hidroxi-risperidonă comparativ cu persoanele care metabolizează lent,

farmacocinetica asocierii risperidonei și a 9-hidroxi-risperidonă (adică, fracția cu acțiune antipsihotică), după administrarea unei doze unice și administrare repetată, este similară la persoanele cu metabolizare CYP2D6 extensivă și la cele cu metabolizare lentă.

O altă cale de metabolizare a risperidonei este N-dezalchilarea. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că risperidona, în concentrație clinic relevantă, nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor prin intermediul izoenzimelor citocromului P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5. La o săptămână după administrarea orală a risperidonei, 70% din doză se excretă în urină și 14% în materiile fecale. În urină, risperidona plus 9-hidroxi-risperidonă reprezintă 35-45% din doza administrată oral. Restul se regăsește sub formă de metaboliți inactivi.

După administrarea orală la pacienții psihotici, risperidona este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare al 9-hidroxi-risperidonei și al fracțiunii active antipsihotice este de 24 de ore.

Liniaritate

Vârstnici, insuficiență hepatică și insuficiență renală

Un studiu farmacocinetic cu doză unică de risperidonă administrată oral la vârstnici a arătat în medie concentrații plasmatice ale fracției cu acțiune antipsihotică mai mari cu 43%, un timp de înjumătățire plasmatică mai lung cu 38% și un clearance al fracției cu acțiune antipsihotică redus cu 30%.

La adulții cu disfuncție renală moderată, clearance-ul fracției cu acțiune antipsihotică a fost de ~48% din valoarea clearance-ului observat la adulții tineri sănătoși. La adulții cu disfuncție renală severă, clearance-ul fracției cu acțiune antipsihotică a fost de ~31% din valoarea clearance-ului observat la adulții tineri sănătoși. Timpul de înjumătățire a fracției cu acțiune antipsihotică a fost 16,7 ore la adulții tineri, 24,9 ore la adulții cu disfuncție renală moderată (sau de ~1,5 ori mai lung decât la adulții tineri) și 28,8 ore la adulții cu disfuncție renală severă (sau de ~1,7 ori mai lung decât la adulții tineri). Concentrațiile plasmatice ale risperidonei au fost în limita valorilor normale la pacienții cu insuficiență hepatică, dar valoarea medie a concentrației plasmatice a fracției libere plasmatice a risperidonei a crescut cu 37,1%.

Clearance-ul oral și timpul de înjumătățire prin eliminare a risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică la adulții cu disfuncție hepatică moderată și severă nu au fost semnificativ diferite de valorile acestor parametri observate la adulți tineri sănătoși.

Corelația farmacocinetică/farmacodinamică

Nu a existat nicio corelație între concentrațiile plasmatice ale fracției cu acțiune antipsihotică și modificarea scorurilor totale pe Scala de evaluare a simptomelor pozitive și negative din schizofrenie PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) și a scorurilor totale pe Scala de evaluare a simptomelor extrapiramidale ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) de-a lungul vizitelor de evaluare în oricare din studiile aflate în faza III, când s-a examinat eficacitatea și siguranța.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica risperidonei, a 9-hidroxi-risperidonei și a fracțiunii antipsihotice active la copii și adolescenți este similară cu cea de la adulți.

Sex, rasă și stilul de consum tabagic

O analiză farmacocinetică populațională nu a evidențiat nici un efect vizibil al sexului, rasei sau al stilului de consum tabagic asupra farmacocineticii risperidonei sau asupra fracției cu acțiune antipsihotică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu de toxicitate la șobolani tineri la care s-a administrat oral risperidonă, s-a observat creșterea mortalității puilor și întârziere în dezvoltarea fizică. Într-un studiu cu durata de 40 de săptămâni, în care s-a administrat oral risperidonă la câini tineri s-au observat întârzieri ale maturizării sexuale. Pe baza ASC, creșterea oaselor lungi nu a fost influențată la câini la o expunere de 3,6 ori mai mare decât expunerea maximă la om după administrare orală la adolescenți (1,5 mg pe zi), în timp ce efectele asupra oaselor lungi și a maturizării sexuale au fost observate la o expunere de 15 ori mai mare decât expunerea maximă după administrare orală la adolescenți.

Risperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În studiile cu risperidonă cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere s-au observat efecte adverse asupra comportamentului de împerechere al părinților și asupra greutății la naștere și a supraviețuirii puilor. La șobolani, expunerea intrauterină la risperidonă a fost asociată cu deficiențe cognitive la vârsta adultă. Alți antagoniști ai dopaminei, în cazul administrării la animale gestante, au provocat efecte negative asupra învățării și dezvoltării motorii ale puilor.

Într-un studiu de toxicitate la pui de șobolan, a fost observată creșterea mortalității juvenile și o întârziere a dezvoltării fizice. Într-un studiu cu durata de 40 săptămâni la pui de cîine, maturizarea sexuală a fost întârziată. Luând în considerare ASC, creșterea oaselor lungi nu a fost afectată la câinii tratați cu doze de 3,6 ori mai mari decât doza maximă recomandată la adolescenții umani (1,5 mg pe zi), iar efectele asupra creșterii oaselor lungi și maturizării sexuale au fost observate la doze de 15 ori mai mari decât doza maximă recomandată la adolescenții umani.

Administrarea TORENDOL la șobolanii masculi și femele timp de 12 și 24 de luni a produs osteodistrofie la administrarea unei doze de 40 mg/kg/2 săptămâni. Doza la care s-a produs osteodistrofie la șobolani a fost, calculată în mg/m², fiind de 8 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om și este asociată cu o expunere plasmatică de două ori mai mare decât expunerea maximă anticipată la om pentru doza maximă recomandată. La câinii tratați cu TORENDOL timp de 12 luni cu 20 mg/kg/2 săptămâni nu s-a observat osteodistrofie. Această doză a determinat expuneri plasmatice de până la 14 ori mai mari decât expunerea pentru doza maximă recomandată la om.

Nu a existat nici o dovadă de potențial genotoxic.

După cum se aștepta de la un antagonist puternic al receptorilor dopaminergici D₂, în studiile de carcinogenitate efectuate cu risperidonă administrată oral la șobolani și șoareci, s-au observat creșteri ale incidențelor adenoamelor glandei pituitare (șoareci), adenoamelor endocrine pancreatice (șobolani) și adenoamelor glandelor mamare (la ambele specii).

Adenomul tubular renal a apărut la șobolanii masculi tratați cu TORENDOL la 40 mg/kg/2 săptămâni. Nu au apărut tumori renale la grupurile de control tratate cu doza mică, NaCl 0,9%, sau microsfelele vehicul la grupul martor. Nu se cunoaște mecanismul care stă la baza tumorilor renale la șobolanii masculi Wistar (Hanovra) tratați cu TORENDOL. În studiile de carcinogenitate efectuate cu risperidonă administrată oral la șobolani Wistar (Wiga) sau la șoareci Swiss nu a apărut o creștere a incidenței tumorilor renale legate de tratament. Studiile efectuate pentru a explora diferențele de subțulpină în profilul organului tumoral sugerează că subțulpina Wistar (Hanovra) folosită în studiul carcinogenității diferă substanțial de subțulpina folosită în studiul carcinogenității în cazul administrării orale în ceea ce privește modificările renale non-neoplazice spontane legate de vârstă, creșteri ale valorilor prolactinei serice și schimbările renale, ca răspuns la risperidonă. Nu există date care să indice modificări renale la câinii tratați cronic cu TORENDOL.

Nu se cunoaște relevanța osteodistrofiei, a tumorilor prolactin-mediate și a presupuselor tumori renale legate de subțulpina specifică în ceea ce privește riscul la om.

Studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* la modelele animale arată că dozele mari de risperidonă pot determina prelungirea intervalului QT, care a fost asociată cu o creștere teoretică a riscului de torsadă a vârfurilor la pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

TORENDO 1 mg comprimate filmate

Nucleu

Celastoză*
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu.

Film

Opadry 03H28758 white**

*Conține: alfa-lactoză monohidrat 75% și pulbere uscată de celuloză 25%

**Conține hipromeloză 6 cP, dioxid de titan (E171), talc și propilenglicol.

TORENDO 2 mg comprimate filmate

Nucleu

Celastoză*
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu.

Film

Oxid galben de fer (E 172)
Opadry 03H28758 white**

*Conține: alfa-lactoză monohidrat 75% și pulbere uscată de celuloză 25%

**Conține hipromeloză 6 cP, dioxid de titan (E171), talc și propilenglicol.

TORENDO 3 mg comprimate filmate

Nucleu

Celastoză*
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu.

Film

Galben de chinolină (E 104)
Opadry 03H28758 white**

*Conține: alfa-lactoză monohidrat 75% și pulbere uscată de celuloză 25%

**Conține hipromeloză 6 cP, dioxid de titan (E171), talc și propilenglicol.

TORENDO 4 mg comprimate filmate

Nucleu

Celastoză*
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu.

Film

Galben de chinolină (E 104)
Indigo carmin (E 132)
Opadry 03H28758 white**

*Conține: alfa-lactoză monohidrat 75% și pulbere uscată de celuloză 25%

**Conține hipromeloză 6 cP, dioxid de titan (E171), talc și propilenglicol.

TORENDQ Q-TAB 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimate orodisopersabile

Manitol (E421)
Copolimer basic butilat-metacrilat
Povidonă K25
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză de joasă substituție
Aspartam (E951)
Crospovidonă
Oxid roșu de fer (E 172)
Aromă de mentă (spearmint)
Aromă de mentă (peppermint)
Silicat de calciu
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

TORENDQ 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimate filmate
5 ani

TORENDQ Q-TAB 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimate orodispersabile
3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

TORENDQ 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a 10 comprimate filmate.
Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a 10 comprimate filmate.
Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a 10 comprimate filmate.

TORENDQ Q-TAB 0,5 mg, 1 mg, 2 mg comprimate orodispersabile
Cutie cu 3 blistere din OPA-Al-PVC / Al a 10 comprimate orodispersabile.

TORENDQ Q-TAB 3 mg, 4 mg comprimate orodispersabile
Cutie cu 4 blistere din OPA – Aluminu - PVC/Aluminu a câte 7 comprimate orodispersabile
Cutie cu 3 blistere din OPA – Aluminu - PVC/Aluminu a câte 10 comprimate orodispersabile

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA d. d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TORENDON 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimate filmate

6627/2014/01-02-03

6628/2014/01-02-03

6629/2014/01-02-03

6630/2014/01-02-03

TORENDON Q-TAB 0,5 mg, 1 mg, 2 mg comprimate orodispersabile

6631/2014/01

6632 /2014/01

6633 /2014/01

TORENDON Q-TAB 3 mg, 4 mg comprimate orodispersabile

12688/2019/01-02

12689/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

TORENDON 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimate filmate

Data ultimei reînnoiri a autorizației : Iulie 2014

TORENDON Q-TAB 0,5 mg, 1 mg, 2 mg comprimate orodispersabile

Data ultimei reînnoiri a autorizației : Iulie 2014

TORENDON Q-TAB 3 mg, 4 mg comprimate orodispersabile

Data ultimei reînnoiri a autorizației : Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019