

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RISPERIDONĂ ARENA 1 mg comprimate filmate  
RISPERIDONĂ ARENA 2 mg comprimate filmate  
RISPERIDONĂ ARENA 3 mg comprimate filmate  
RISPERIDONĂ ARENA 4 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*RISPERIDONĂ ARENA 1 mg*

Un comprimat filmat conține risperidonă 1 mg.

*RISPERIDONĂ ARENA 2 mg*

Un comprimat filmat conține risperidonă 2 mg.

*RISPERIDONĂ ARENA 3 mg*

Un comprimat filmat conține risperidonă 3 mg.

*RISPERIDONĂ ARENA 4 mg*

Un comprimat filmat conține risperidonă 4 mg.

Excipient: lactoză monohidrat .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

RISPERIDONĂ ARENA 1 mg comprimate filmate

Comprimate filmate albe, oblongi, biconvexe, cu un șanț median având rol de divizare a comprimatului în doze egale.

RISPERIDONĂ ARENA 2 mg comprimate filmate

Comprimate filmate portocalii, oblongi, plate, biconvexe, cu un șanț median având rol de divizare a comprimatului în doze egale.

RISPERIDONĂ ARENA 3 mg comprimate filmate

Comprimate filmate galbene, oblongi, biconvexe, cu un șanț median având rol de divizare a comprimatului în doze egale.

RISPERIDONĂ ARENA 4 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare verde, oblongi, biconvexe, cu un șanț median având rol de divizare a comprimatului în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

- RISPERIDONĂ ARENA este indicat în tratamentul schizofreniei.

RISPERIDONĂ ARENA este indicat în tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe asociate tulburării afective bipolare.

RISPERIDONĂ ARENA este indicat 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 măsurile nonfarmacologice și atunci când există riscul de violență și autoagresivitate.

RISPERIDONĂ ARENA este indicat în tratamentul simptomatic de scurtă durată (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 mintal diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, în care severitatea comportamentelor agresive sau a altor tipuri de comportamente distructive necesită tratament farmacologic. Tratamentul farmacologic trebuie să fie o parte integrantă a unui program de tratament complet, incluzând măsuri psihosociale și educaționale. Se recomandă ca risperidona să fie prescrisă de către un specialist în neurologia infantilă și în psihiatria infantilă și a adolescentului sau de medici cu experiență în tratamentul tulburării de comportament la copii și adolescenți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Schizofrenie

#### *Adulți*

RISPERIDONĂ ARENA poate fi administrat o dată sau de două ori pe zi.

Pacienții trebuie să înceapă cu 2 mg risperidonă pe zi. Doza poate fi mărită în a doua zi la 4 mg. Ulterior, doza poate fi menținută neschimbată sau poate fi individualizată, dacă este nevoie. La majoritatea pacienților dozele zilnice eficiente sunt cuprinse între 4 și 6 mg. La unii pacienți, poate fi adecvată o creștere treptată mai lentă 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. Siguranța dozelor mai mari de 16 mg pe zi nu a fost evaluată și, prin urmare 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 datelor privind eficacitatea.

Episoadele maniacale în tulburarea afectivă bipolară.

#### *Adulți*

RISPERIDONĂ ARENA trebuie administrat într-o schemă terapeutică zilnică o dată pe zi, începând cu 2 mg risperidonă. Ajustările dozei, dacă sunt indicate, trebuie efectuate la intervale de cel puțin 24 de ore, cu creșteri ale dozei de 1 mg pe zi. Risperidona poate fi administrată în doze variabile într-

un interval de la 1 până la 6 mg pe zi pentru a optimiza nivelul de eficacitate și tolerabilitate al fiecărui pacient. La pacienții cu episoade maniacale nu au fost investigate dozele zilnice mai mari de 6 mg risperidonă.

Similar tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPERIDONĂ ARENA trebuie evaluată și justificată periodic.

#### *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. Se recomandă precauție, deoarece experiența clinică la vârstnici este limitată.

#### *Copii și adolescenți*

Risperidona nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta mai mică de 18 ani cu manie bipolară, datorită lipsei datelor privind eficacitatea.

#### Agresivitatea persistentă la pacienții cu demență Alzheimer, forma moderată până la severă

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

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

#### Tulburări de comportament

##### *Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani*

Pentru subiecți cu greutatea corporală  $\geq 50$  kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, această doză poate fi ajustată individual cu creșteri de 0,5 mg o dată pe zi, dar nu la intervale mai mici de două zile. La majoritatea pacienților doza optimă este de 1 mg o dată pe zi. Totuși, la unii pacienți dozele eficiente 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, această doză poate fi ajustată individual cu creșteri de 0,25 mg o dată pe zi, dar nu la intervale mai mici de două zile. Pentru majoritatea pacienților doza optimă este de 0,5 mg o dată pe zi. Totuși, la unii pacienți dozele eficiente 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.

Similar tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPERIDONĂ ARENA trebuie evaluată și justificată periodic.

RISPERIDONĂ ARENA nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta mai mică de 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 față de adulții cu funcție renală normală. Pacienții cu funcția hepatică afectată au creșteri ale concentrației plasmatică ale fracțiunii libere a risperidonei.

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, indiferent de indicația terapeutică, doza inițială precum și dozele ulterioare trebuie înjumătățite, iar stabilirea treptată a dozei trebuie să fie mai lentă.

RISPERIDONĂ ARENA trebuie utilizat cu prudență la aceste grupuri de pacienți.

#### Mod de administrare

RISPERIDONĂ ARENA este destinat administrării pe cale orală. Alimentele nu influențează absorbția RISPERIDONĂ ARENA.

Se recomandă ca întreruperea tratamentului să se facă treptat. După întreruperea bruscă a administrării dozelor mari de medicamente antipsihotice s-au semnalat foarte rar simptome acute ale sindromului 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 treptată a tratamentului anterior, în același timp cu inițierea tratamentului cu RISPERIDONĂ ARENA. De asemenea, când se consideră adecvat din punct de vedere medical, schimbarea tratamentului de la un antipsihotic cu eliberare lentă la terapia cu RISPERIDONĂ ARENA poate fi făcută înlocuind următoarea injecție. Necesitatea continuării medicației antipsihotice existente trebuie reevaluată periodic.

### **4.3 Contraindicații**

-Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți vârstnici cu demență

##### *Mortalitate generală*

Pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice au o mortalitate crescută comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate realizate cu antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă. În studiile placebo-controlate cu risperidonă efectuate la acest grup de pacienți, incidența mortalității a fost de 4,0% pentru pacienții tratați cu risperidonă comparativ cu 3,1% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ (intervalul de încredere fiind 95%) a fost de 1,21 (0,7; 2,1). Vârsta medie (intervalul de vârstă) a pacienților care au decedat a fost de 86 de ani (intervalul 67-100).

##### *Utilizarea concomitentă cu furosemid*

În studiile controlate cu placebo cu risperidonă efectuate la pacienții vârstnici cu demență, s-a observat o incidență mai mare a mortalității la pacienții tratați cu furosemid plus risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 de ani, intervalul de vârstă 75-97) comparativ cu pacienții tratați cu risperidonă în monoterapie (3,1%; vârsta medie 84 ani, intervalul de vârstă 70-96) sau cu furosemid în monoterapie (4,1%; vârsta medie 80 ani, intervalul de vârstă 67-90). Creșterea mortalității la pacienții tratați cu furosemid plus risperidonă s-a observat în două din cele patru studii clinice. Utilizarea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice folosite în doze mici) nu a evidențiat rezultate similare.

Nu a fost identificat nici un mecanism fiziopatologic pentru a explica acest rezultat și nu s-a observat un model asociat cu cauza decesului. Totuși, medicamentul trebuie folosit cu precauție și trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale unui tratament concomitent cu alte diuretice puternice înainte de a se lua decizia utilizării. Nu a existat o incidență crescută a mortalității printre pacienții care luau alte diuretice ca tratament concomitent cu risperidonă. 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 vasculare cerebrale (EAVC)

În studiile clinice controlate cu placebo la pacienții vârstnici cu demență a existat o incidență semnificativ mai mare (aproximativ de trei ori mai mare) a EAVC, cum sunt accident vascular cerebral (inclusiv letal) și atacuri ischemice tranzitorii (AIT) la pacienții tratați cu risperidonă comparativ cu pacienții care au primit placebo (vârsta medie 85 de ani, intervalul de vârstă 73-97). O analiză combinată a datelor din 6 studii controlate cu placebo efectuate în principal la pacienții vârstnici (> 65 de ani) cu demență au arătat că EAVC (grave sau lipsite de gravitate, combinate) au apărut la 3,3% (33/1009) din pacienții tratați cu risperidonă și la 1,2% (8/712) din pacienții care au primit placebo. Riscul relativ (intervalul de încredere 95%) a fost de 2,96 (1,34; 7,50). Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice sau alte categorii de pacienți. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

Riscul EAVC a fost semnificativ mai mare la pacienții cu demență mixtă sau vasculară comparativ 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 vârstnici cu demență, ținând cont de factorii predictivi de risc pentru accident vascular cerebral la fiecare pacient în parte. Pacienții/persoanele care îngrijesc pacienții trebuie atenționați să raporteze imediat semnele și simptomele posibilelor EAVC, cum sunt o slăbiciune bruscă sau o amorțeală bruscă a feței, brațelor și picioarelor și tulburări de vedere sau vorbire. Trebuie luate prompt în considerare toate opțiunile de tratament, inclusiv întreruperea administrării de risperidonă.

Risperidona trebuie utilizată doar o durată scurtă de timp pentru agresivitate persistentă la pacienții cu demență Alzheimer moderată până la severă în plus față de măsurile nonfarmacologice care au avut eficacitate limitată sau au fost lipsite de eficacitate atunci când există riscul potențial de violență sau autoagresivitate.

Periodic, trebuie reevaluați pacienții, precum și necesitatea continuării tratamentului.

### Hipotensiune arterială ortostatică

Datorită activității alfa-blocante a risperidonei, poate să apară hipotensiune arterială (ortostatică), în special în perioada inițierii tratamentului. Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic a fost observată în perioada de după punerea pe piață în condițiile utilizării concomitente a risperidonei și a tratamentului antihipertensiv. Risperidona trebuie folosită cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, tulburări de conducere, deshidratare, hipovolemie sau boli vasculare cerebrale, iar doza trebuie stabilită treptat conform recomandărilor (vezi pct. 4.2). Dacă apare hipotensiunea arterială ortostatică, trebuie luată în considerare o reducere a dozei.

### Dischinezie tardivă/simptome extrapiramidale (DT/SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive caracterizată prin mișcări involuntare ritmice, mai ales ale limbii și/sau feței. Declanșarea simptomelor extrapiramidale este un factor de risc al dischineziei tardive. Dacă apar semne sau simptome ale dischineziei tardive trebuie luată în considerare întreruperea tuturor medicamentelor antipsihotice.

### Sindrom neuroleptic malign (SNM)

Pe parcursul tratamentului cu antipsihotice s-a raportat apariția sindromului neuroleptic malign, caracterizat prin hipotermie, rigiditate musculară, instabilitate neurovegetativă, alterarea stării de conștiență și concentrații plasmatiche crescute ale creatin-fosfokinazei. Semne suplimentare pot include

mioglobinuria (rabdomioliza) și insuficiența renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a risperidonei.

### Boală Parkinson și demență cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu în cazul prescrierii medicamentelor antipsihotice, inclusiv risperidonă, pacienților cu boală Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DCL). Boala Parkinson se poate agrava în cazul tratamentului cu risperidonă. Ambele grupuri pot prezenta un risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o hipersensibilitate la medicamentele antipsihotice; acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Manifestarea acestei hipersensibilități poate să includă confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, în plus față de simptomele extrapiramidale.

### Hiperglicemie

În cazuri foarte rare, în timpul tratamentului cu risperidonă a fost raportată hiperglicemia sau exacerbarea unui diabet zaharat pre-existent. Se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacienților cu diabet zaharat și a celor cu factori de risc prezenți pentru apariția diabetului zaharat.

### Hiperprolactinemie

Studiile efectuate pe culturi de țesuturi sugerează că la om, creșterea celulelor tumorale la sân poate fi stimulată de prolactină. Deși până în prezent, în studiile clinice și epidemiologice nu a fost demonstrată nici o legătură clară cu administrarea de antipsihotice, se recomandă precauție în cazul utilizării la pacienții cu antecedente medicale semnificative. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu hiperprolactinemie pre-existentă și la pacienții cu posibile tumori dependente de prolactină.

### Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost foarte rar raportată în perioada de după punerea 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 tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie), deoarece poate crește riscul de efecte aritmogene, și în cazul utilizării concomitente cu medicamente cunoscute pentru efectul lor de prelungire a intervalului QT.

### Convulsii

Risperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de convulsii sau cu alte afecțiuni care pot scădea teoretic pragul convulsiv.

### Priapism

Priapismul poate să apară în timpul tratamentului cu risperidonă datorită efectelor sale blocante alfa-adrenergice.

### Reglarea temperaturii corporale

Perturbarea capacității organismului de a reduce temperatura centrală a corpului a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă prudență în prescrierea risperidonei pacienților care au stări care ar putea contribui la creșterea temperaturii centrale a corpului, precum exerciții fizice susținute, expunerea la temperaturi extreme, tratament concomitent cu medicamente care au acțiune anticolinergică sau posibilitate de deshidratare.

### Copii și adolescenți

Anterior prescrierii risperidonei unui copil sau adolescent cu tulburări de comportament sau alte tulburări de comportament disruptive, aceștia trebuie evaluați complet în ceea ce privește cauzele fizice și sociale ale comportamentului agresiv, cum sunt durerea sau condițiile sociale inadecvate.

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

Risperidona a fost asociată cu creșteri medii ale greutateii corporale și ale indicelui de masă corporală (IMC). În studiile largi, deschise, de lungă durată, modificările de înălțime se încadrau în valorile așteptate ale normelor corespunzătoare vârstei. Efectul tratamentului de lungă durată cu risperidonă asupra maturizării sexuale și înălțimii nu a fost studiat în mod adecvat.

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

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

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

#### Excipienți

Comprimatele filmate conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Similar altor antipsihotice, se recomandă precauție în prescrierea risperidonei în asociere cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, de exemplu, antiaritmice de clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă, procainamid[ă], antiaritmice de clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol), antidepresive triciclice (adică amitriptilină), antidepresive tetraciclice (adică maprotilină), unele antihistaminice, alte antipsihotice, unele antimalarice (adică derivați de chinină și meflochină) și cu medicamente care determină dezechilibru electrolitic (hipocalcemie, hipomagneziemie), bradicardie sau cele care inhibă metabolizarea hepatică a risperidonei. Aceasta listă indică anumite medicamente, dar nu este completă.

#### *Potențialul risperidonei de a influența alte medicamente*

Risperidona trebuie utilizată cu precauție în asociere cu alte substanțe active cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic, opiaceele, antihistaminicele și benzodiazepinele, datorită riscului crescut de sedare.

Risperidona poate antagoniza efectul levodopa și al altor agoniști dopaminergici. Dacă această asociere este considerată necesară, în special în stadiile avansate ale bolii Parkinson, trebuie prescrisă doza eficace minimă pentru fiecare tip de medicament.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic a fost observată în perioada de după punerea pe piață în cazul administrării risperidonei concomitent cu tratamentul antihipertensiv.

Risperidona nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii litiului, valproatului, digoxinei sau topiramatului.

#### *Potențialul altor medicamente de a influența risperidona*

Carbamazepina scade concentrația plasmatică a fracțiunii antipsihotice active a risperidonei. Efecte similare se pot constata de exemplu cu rifampicină, fenitoină și fenobarbital care au, de asemenea, efect inductor asupra enzimei hepatice CYP 3A4, precum și asupra glicoproteinei P. În cazul inițierii sau întreruperii tratamentului concomitent cu carbamazepină sau alți inductori ai enzimelor hepatice CYP 3A4 /glicoproteina P (gp- P), medicul trebuie să reevalueze doza de risperidonă.

Fluoxetina și paroxetina, inhibitori ai CYP 2D6, cresc concentrația plasmatică a risperidonei și într-o măsură mai mică pe cea a fracțiunii active antipsihotice. Este de așteptat ca alți inhibitori ai CYP 2D6, cum este chinidina, să influențeze concentrațiile plasmatice ale risperidonei într-un mod similar. În cazul inițierii sau întreruperii tratamentului concomitent cu fluoxetină sau paroxetină, medicul trebuie să reevalueze doza de risperidonă.

Verapamil, un inhibitor al CYP 3A4 și gp - P, crește concentrația plasmatică a risperidonei.

Galantamina și donepezilul nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii risperidonei și asupra fracțiunii active antipsihotice.

Fenotiazinele, antidepressivele triciclice și unele beta-blocante adrenergice pot crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, dar nu și pe cele ale fracțiunii active antipsihotice. Amitriptilina nu modifică farmacocinetica risperidonei sau fracțiunea activă antipsihotică. Cimetidina și ranitidina cresc biodisponibilitatea risperidonei, dar numai ușor pe cea a fracțiunii active antipsihotice. Eritromicina, un inhibitor al CYP 3A4, nu modifică farmacocinetica risperidonei și a fracțiunii active antipsihotice.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor psihostimulante (de exemplu metilfenidat) și risperidonă la copii și adolescenți nu a modificat farmacocinetica și eficacitatea risperidonei.

Vezi pct. 4.4 cu privire la mortalitatea crescută la pacienții vârstnici cu demență tratați concomitent cu furosemid.

Administrarea concomitentă pe cale orală a risperidonei cu paliperidona nu este recomandată, deoarece paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și asocierea acestora poate determina expunerea suplimentară la fracțiunea activă antipsihotică.

## **4.6 Sarcina și alăptarea**

### *Sarcină*

Nu există date adecvate privind utilizarea risperidonei la femeile gravide. Conform datelor din perioada de după punerea pe piață s-au observat simptome extrapiramidale reversibile la nou-născuți în urma administrării risperidonei în timpul ultimului trimestru de sarcină la mamă. De aceea, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. În studiile la animale risperidona nu s-a dovedit a fi teratogenă, dar s-au descoperit alte tipuri de efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, risperidona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă în timpul sarcinii este necesară întreruperea tratamentului, aceasta nu trebuie realizată brusc.

### *Alăptare*

În studiile la animale, risperidona și 9 hidroxi-risperidona sunt excretate în lapte. De asemenea, la om, s-a demonstrat că risperidona și 9 hidroxi-risperidona se excretă în laptele matern în cantități mici. Nu există date disponibile privind reacțiile adverse evidențiate la sugari. De aceea, trebuie evaluat beneficiul alăptării față de potențialele riscuri pentru copil.

## **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 datorită posibilelor efecte asupra vederii și asupra sistemului nervos (vezi pct. 4.8). De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se cunoaște sensibilitatea lor la acest medicament.

#### 4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) (incidența  $\geq 10\%$ ) sunt: parkinsonism, cefalee și insomnie.

Mai jos sunt listate toate RAM raportate în studiile clinice și în perioada de după punerea pe piață. 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  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Reacții adverse la medicament clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență

---

#### Investigații diagnostice

<i>Frecvente</i>	Creșterea valorilor prolactinei sanguine <sup>a</sup> , creștere în greutate
<i>Mai puțin frecvente</i>	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, trasee electrocardiografice anormale, creșterea glicemiei, creșterea valorilor serice ale transaminazelor, scăderea numărului de leucocite, creșterea temperaturii corporale, creșterea numărului de eozinofile, scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor creatin-fosfokinazei sanguine
<i>Rare</i>	Scăderea temperaturii corporale

#### Tulburări cardiace

<i>Frecvente</i>	Tahicardie
<i>Mai puțin frecvente</i>	Bloc atrioventricular, bloc de ramură, fibrilație atrială, bradicardie sinusală, palpitații

#### Tulburări hematologice și limfatice

<i>Mai puțin frecvente</i>	Anemie, trombocitopenie
<i>Rare</i>	Granulocitopenie
<i>Frecvență necunoscută</i>	Agranulocitoză

#### Tulburări ale sistemului nervos

<i>Foarte frecvente</i>	Parkinsonism <sup>b</sup> , cefalee
<i>Frecvente</i>	Acatisie <sup>b</sup> , amețeli, tremor <sup>b</sup> , distonie <sup>b</sup> , somnolență, sedare, letargie, diskinezie <sup>b</sup>
<i>Mai puțin frecvente</i>	Lipsa de răspuns la stimuli, pierderea conștienței, sincopă, afectarea stării de conștiență, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, dizartrie, tulburări de atenție, hipersomnie, amețeală posturală, tulburări de echilibru, dischinezie tardivă, tulburări de vorbire, coordonare anormală, hipoestezie
<i>Rare</i>	Sindrom neuroleptic malign, comă diabetică, tulburări vasculare cerebrale, ischemie cerebrală, tulburări motorii

#### Tulburări oculare

<i>Frecvente</i>	Vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente</i>	Conjunctivită, hiperemie oculară, secreții oculare, tumefiere la nivel ocular, xeroftalmie, hiperlacrimație, fotofobie
<i>Rare</i>	Acuitate vizuală redusă, mișcări rotatorii ale globilor oculari, glaucom

#### Tulburări acustice și vestibulare

*Mai puțin frecvente* Otagie, tinitus

### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

*Frecvente* Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, durere faringolaringiană  
*Mai puțin frecvente* Wheezing, pneumonie de aspirație, congestie pulmonară, tulburări respiratorii, raluri, congestie de tract respirator, disfonie  
*Rare* Sindromul de apnee în somn, hiperventilație

### **Tulburări gastro-intestinale**

*Frecvente* Vărsături, diaree, constipație, greață, durere abdominală, dispepsie, xerostomie, disconfort gastric  
*Mai puțin frecvente* Disfagie, gastrită, incontinență fecală, fecalom  
*Rare* Obstrucție intestinală, pancreatită, tumefierea buzelor, cheilită

### **Tulburări renale și ale căilor urinare**

*Frecvente* Enurezis  
*Mai puțin frecvente* Disurie, incontinență urinară, polachiurie

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

*Frecvente* Eruptii cutanate tranzitorii, eritem  
*Mai puțin frecvente* Edem angioneurotic, leziuni cutanate, afecțiuni cutanate, prurit, acnee, modificări de culoare ale pielii, alopecie, dermatită seboreică, uscăciunea pielii, hiperkeratoză  
*Rare* Mătreață

### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

*Frecvente* Artralgie, dorsalgii, dureri la nivelul extremităților  
*Mai puțin frecvente* Slăbiciune musculară, mialgie, cervicalgii, artrită, postură anormală, rigiditatea articulațiilor, dureri toracice musculo-scheletice  
*Rare* Rabdomioliză

### **Tulburări endocrine**

*Rare* Secreție inadecvată de hormon antidiuretic

### **Tulburări metabolice și de nutriție**

*Frecvente* Creșterea apetitului alimentar, apetit alimentar scăzut  
*Mai puțin frecvente* Anorexie, polidipsie  
*Foarte rare* Cetoacidoză diabetică  
*Frecvență necunoscută* Intoxicație cu apă

### **Infecții și infestări**

*Frecvente* Pneumonie, gripă, bronșită, infecții ale tractului respirator superior, infecție ale tractului urinar  
*Mai puțin frecvente* Sinuzită, infecție virală, infecții otice, amigdalită, celulită, otită medie, infecții oculare, infecție localizată, acarodermatită, infecții ale tractului respirator, cistită, onicomicoză  
*Rare* Otită medie cronică

### **Tulburări vasculare**

*Mai puțin frecvente* Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială

### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

*Frecvente* Febră, fatigabilitate, edem periferic, astenie, dureri toracice  
*Mai puțin frecvente* Edem facial, tulburări de mers, senzație de anormalitate, letargie, sindrom pseudo-gripal, sete, disconfort toracic, frisoane  
*Rare* Edem generalizat, hipotermie, sindrom de întrerupere, senzație de răceală periferică

### **Tulburări ale sistemului imunitar**

*Mai puțin frecvente* Hipersensibilitate  
*Rare* Hipersensibilitate la substanța activă  
*Frecvență necunoscută* Șoc anafilactic

### **Tulburări hepatobiliare**

*Rare* Icter

### **Tulburări ale aparatului genital și sânelui**

*Mai puțin frecvente* Amenoree, disfuncții sexuale, disfuncții erectile, tulburări de ejaculare, galactoree, ginecomastie, tulburări menstruale, secreții vaginale  
*Frecvență necunoscută* Priapism

### **Tulburări psihice**

*Foarte frecvente* Insomnie  
*Frecvente* Anxietate, agitație, tulburări de somn  
*Mai puțin frecvente* Stare de confuzie, manie, libidou scăzut, apatie, nervozitate  
*Rare* Anorgasmie, apatrizare afectivă

---

<sup>a</sup> Hiperprolactinemia poate în unele cazuri să determine ginecomastie, tulburări menstruale, amenoree, galactoree.

<sup>b</sup> Pot apărea tulburări extrapiramidale: parkinsonism (hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletică, parkinsonism, hipersalivație, rigiditate intermitentă, bradichinezie, hipochinezie, facies în mască, contracție musculară, achinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian , și reflex glabellar anormal), acatisie (acatisie, agitație, hiperchinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, dischinezie (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie. Distonia include distonie, spasme musculare, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracturi musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizia limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasmul limbii și trismus. Tremorul include tremor și tremor parkinsonian. Trebuie remarcat faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome care nu sunt exclusiv de origine extrapiramidală.

Mai jos este prezentată o listă a RAM suplimentare asociate cu risperidona care au fost identificate ca RAM în timpul studiilor clinice care investigau formularea risperidonei injectabile cu acțiune de lungă durată, dar care nu au fost raportate ca fiind RAM în studiile clinice care au investigat risperidona administrată pe cale orală. Acest tabel exclude acele reacții adverse asociate în mod specific cu formularea sau calea de administrare injectabilă a risperidonei.

---

Reacții adverse suplimentare raportate pentru formularea injectabilă cu acțiune de lungă durată a risperidonei, dar nu și pentru risperidona administrată oral, clasificate pe aparate, sisteme și organe

### **Investigații diagnostice**

Scăderea în greutate, creșterea valorilor gamma-glutamyltransferazei, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice

### **Tulburări cardiace**

Bradycardie

### **Tulburări hematologice și limfatice**

Neutropenie

### **Tulburări ale sistemului nervos**

Parestezie, convulsii

**Tulburări oculare**

Blefarospasm

**Tulburări acustice și vestibulare**

Vertij

**Tulburări gastro-intestinale**

Dureri dentare, spasmul limbii

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Eczemă

**Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Dureri la nivelul regiunii gluteale

**Infecții și infestări**

Infecții ale tractului respirator inferior, infecții, gastroenterită, abces subcutanat

**Leziuni și intoxicații**

Căderi

**Tulburări vasculare**

Hipertensiune arterială

**Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Dureri

**Tulburări psihice**

Depresie

---

*Efecte de clasă*

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

*Creștere în greutate*

Procentele pacienților adulți cu schizofrenie cărora li s-a administrat placebo sau risperidonă care îndeplinesc un criteriu de creștere ponderală de  $\geq 7\%$  din greutatea corporală au fost comparate într-o analiză combinată a mai multor studii controlate cu placebo fiecare cu durata de la 6 la 8 săptămâni. Rezultatele analizei au evidențiat o incidență semnificativ statistic mai mare a creșterii ponderale pentru risperidonă (18%) în comparație cu placebo (9%). Într-un grup de studii controlate cu placebo, fiecare cu durata de 3 săptămâni la pacienții adulți cu manie acută, incidența creșterii ponderale de  $\geq 7\%$  la momentul final al studiului a fost comparabilă între grupurile cu risperidonă (2,5%) și placebo (2,4%) și a fost ușor mai mare în grupul de control activ (3,5%).

La grupul de pacienți copii și adolescenți cu tulburări de comportament și alte tulburări de comportament disruptive, în studiile de lungă durată, greutatea corporală a crescut cu o medie de 7,3 kg după 12 luni de tratament. Creșterea estimată a greutății corporale la copiii normali cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani este de 3 până la 5 kg pe an. Între vârstele 12-16 ani, această valoare a creșterii ponderale de la 3 la 5 kg pe an se menține la fete, în timp ce băieții acumulează aproximativ 5 kg pe an.

**Informații suplimentare la grupurile speciale de pacienți**

Reacțiile adverse la medicament raportate cu o incidență mai mare la pacienții vârstnici cu demență sau la copii și adolescenți comparativ cu grupul pacienților adulți sunt descrise mai jos:

#### *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  $\geq 5\%$  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*

Următoarele RAM au fost raportate cu o frecvență  $\geq 5\%$  la 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, dureri abdominale, amețeli, tuse, febră, tremor, diaree și enurezis.

### **4.9 Supradozaj**

#### *Simptome*

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele rezultate din amplificarea efectelor farmacologice ale risperidonei. Acestea includ somnolență și sedare, tahicardie și hipotensiune arterială, precum și simptome extrapiramidale. În caz de supradozaj, au fost raportate prelungirea intervalului QT și convulsii. Torsada vârfurilor a fost raportată în cazul unui supradozaj asociat de risperidonă și paroxetină.

În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

#### *Tratament*

Stabiliți și mențineți căile aeriene permeabile și asigurați o oxigenare și ventilație adecvată. Trebuie luate în considerare efectuarea lavajului gastric (după intubare, dacă pacientul este inconștient) și administrarea de cărbune activat concomitent cu un laxativ atunci când ingestia medicamentului a avut loc cu mai puțin de o oră în urmă. Monitorizarea funcțiilor cardiovasculare trebuie inițiată imediat și trebuie să includă o monitorizare electrocardiografică continuă pentru a diagnostica în timp util aritmiile posibile.

Nu se cunoaște un antidot specific pentru risperidonă. De aceea, trebuie instituite măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate adecvat, prin administrarea intravenoasă de fluide și/sau de medicamente simpatomimetice. În cazul simptomelor extrapiramidale grave, trebuie administrat un medicament anticolinergic. Supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie să continue până la ameliorarea stării pacientului.

## **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 cu receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> și dopaminergici D<sub>2</sub>. Risperidona se leagă, de asemenea, de receptorii

alfa1-adrenergici și, cu o afinitate mai mică, de receptorii H<sub>1</sub>-histaminergici și alpha2-adrenergici. Risperidona nu are afinitate pentru receptorii colinergici. Deși risperidona este un antagonist D<sub>2</sub> puternic, fiind considerată eficace în ameliorarea simptomelor schizofreniei, aceasta determină într-o proporție mai mică deprimarea activităților motorii și inducerea catalepsiei decât antipsihoticele clasice. Antagonismul echilibrat la nivel central serotonergic și dopaminergic poate reduce incidența reacțiilor adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică la simptomele negative și afective ale schizofreniei.

### *Efecte farmacodinamice*

#### *Schizofrenie*

Eficacitatea risperidonei în tratamentul de scurtă durată al schizofreniei a fost stabilită în patru studii, cu durată de 4 până la 8 săptămâni, care au inclus peste 2500 de pacienți, care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie. În cadrul unui studiu cu durată de 6 săptămâni, controlat cu placebo, care a implicat creșterea treptată a dozelor de risperidonă până la 10 mg pe zi administrată de două ori pe zi, risperidona a fost superioară față de placebo în ceea ce privește scorul total pentru Scala Scurtă de Evaluare Psihiatrică (BPRS). În cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo cu durată de 8 săptămâni, care a investigat 4 doze fixe de risperidonă (2, 6, 10 și 16 mg pe zi, administrate de două ori pe zi), toate cele patru grupe tratate cu risperidonă au fost superioare celor cu placebo în ceea ce privește scorul total pentru Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS). Într-un studiu clinic comparativ al dozelor, cu durată de 8 săptămâni, care a investigat cinci doze fixe de risperidonă (1, 4, 8, 12 și 16 mg pe zi administrate de două ori pe zi), grupele 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, controlat cu placebo, cu durată de 4 săptămâni, care a investigat 2 doze fixe de risperidonă (4 și 8 mg pe zi administrate o dată pe zi), ambele grupe tratate cu risperidonă au fost superioare celor care au primit placebo pe baza măsurătorilor PANSS, inclusiv scorul total al PANSS și cuantificarea răspunsului la tratament (reducere >20% în scorul total PANSS). Într-un studiu clinic de lungă durată, pacienții adulți tratați ambulatoriu care îndeplineau în principal criteriile DSM-IV pentru schizofrenie și care au fost stabili clinic timp de cel puțin 4 săptămâni în urma medicației antipsihotice, au fost repartizați aleatoriu pentru a primi, fie risperidonă în doze de 2 la 8 mg pe zi, fie haloperidol timp de 1 până la 2 ani de observație a recidivelor. La pacienții tratați cu risperidonă perioada de timp până la apariția recidivei a fost semnificativ mai lungă comparativ cu pacienții tratați cu haloperidol.

#### *Episoade maniacale în tulburarea afectivă bipolară*

Eficacitatea monoterapiei cu risperidonă în tratamentul acut al episoadelor maniacale asociate cu tulburarea afectivă bipolară de tip I a fost demonstrată în trei studii clinice de tip dublu orb, controlate cu placebo, care au inclus aproximativ 820 de pacienți diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară de tip 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 principal de evaluare prestabilit, adică, modificarea scorului total pe Scala de evaluare a maniei la tineri (YMRS) de la valoarea inițială la săptămâna 3. Rezultatele obținute pentru criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost, în general, concordante cu cele obținute pentru criteriul principal. Procentul de pacienți cu o scădere  $\geq 50\%$  a scorului total YMRS de la valoarea inițială până la finalul studiului în săptămâna 3 a fost semnificativ mai mare pentru risperidonă față de placebo. Unul dintre cele trei studii a inclus un braț cu haloperidol și o fază de tip dublu orb a tratamentului de întreținere cu durată de 9 săptămâni. Eficacitatea s-a menținut pe parcursul celor 9 săptămâni ale tratamentului de întreținere. Modificarea valorii inițiale a scorului total YMRS a indicat o ameliorare continuă și a fost comparabilă între risperidonă și haloperidol în săptămâna 12.

Eficacitatea risperidonei adăugată stabilizatorilor dispoziției în tratamentul maniei acute a fost demonstrată în unul din două studii clinice de tip dublu orb cu durată de trei săptămâni la aproximativ 300 de pacienți care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru tulburarea afectivă bipolară de tip I. În cadrul unui studiu clinic cu durată de 3 săptămâni, eficacitatea risperidonei în doze de 1 până la 6 mg pe zi începând cu 2 mg pe zi adăugată tratamentului cu litiu sau valproat a fost superioară litiului sau

valproatului în monoterapie în ceea ce privește criteriul principal de evaluare prestabilit, adică, modificarea scorului total YMRS de la valoarea inițială la săptămâna 3. În cadrul studiului al doilea cu durată de 3 săptămâni, risperidona în doze de la 1 până la 6 mg pe zi începând de la 2 mg pe zi, administrată în asociere 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 efectul inductor al carbamazepinei asupra eliminării risperidonei și 9-hidroxi-risperidonei determinând concentrații plasmatice mai mici de risperidonă și 9-hidroxi-risperidonă decât cele terapeutice. Atunci când grupul cu carbamazepină a fost exclus într-o analiză retrospectivă, risperidona asociată cu litiu sau valproat a fost superioară litiului sau valproatului administrate în monoterapie în ceea ce privește reducerea scorului total YMRS.

#### *Agresivitate 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, a fost demonstrat în trei studii clinice controlate cu placebo, de tip dublu orb, realizate 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 grupe tratate cu risperidonă în intervalul de doze 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).

#### *Tulburări de comportament*

Eficacitatea risperidonei în tratamentul pe termen scurt al comportamentelor disruptive a fost demonstrată în două studii clinice de tip dublu orb controlate cu placebo realizate 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 mintal 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 principal de evaluare prestabilit, adică, modificarea de la valoarea inițială pe subscala Probleme de comportament a Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) la săptămâna 6.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Risperidona este metabolizată în 9-hidroxi-risperidonă, care are o activitate farmacologică similară cu cea a risperidonei (vezi *Metabolizare și Eliminare*).

#### *Absorbție*

Risperidona este complet absorbită după administrarea pe cale orală, realizând concentrația plasmatică maximă în 1 până la 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a risperidonei este de 70% (CV=25%). Biodisponibilitatea orală relativă a risperidonei pentru un comprimat este de 94% (CV=10%) comparativ cu soluția. Absorbția nu este influențată de alimente și astfel risperidona poate fi administrată cu sau fără alimente. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a risperidonei este atinsă într-o zi la majoritatea pacienților. Concentrația plasmatică la starea de echilibru 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 se leagă de albumină și alfa<sub>1</sub>-acid glicoproteină. Legarea de proteinele plasmatică a risperidonei este de 90%; iar cea a metabolitului activ, 9-hidroxi-risperidonă de 77%.

### *Metabolizare și eliminare*

Risperidona este metabolizată de CYP 2D6 în 9-hidroxi-risperidonă, care are o activitate farmacologică similară cu cea a risperidonei. Risperidona plus 9-hidroxi-risperidona formează fracțiunea antipsihotică activă. CYP 2D6 este supus polimorfismului genetic. Metabolizatorii rapizi CYP 2D6 transformă rapid risperidona în 9-hidroxi-risperidonă, în timp ce metabolizatorii lenți CYP 2D6 o transformă mult mai lent. Deși metabolizatorii rapizi au concentrații mai mici de risperidonă și concentrații mai mari de 9-hidroxi-risperidonă decât metabolizatorii lenți, farmacocinetica risperidonei și a 9-hidroxi-risperidonei combinată (adică, fracțiunea antipsihotică activă), după administrare de doze unice și repetate, este similară la metabolizatorii rapizi și lenți ai CYP 2D6.

O altă cale metabolică a risperidonei este N-dezalchilarea. Studiile *in vitro* pe microzomii hepatici umani au arătat că risperidona la o concentrație relevantă clinic nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor de către izoenzimele citocromului P450, incluzând CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 și CYP 3A5. La o săptămână după administrare, 70% din doza administrată se excretă prin urină și 14% în materiile fecale. În urină, risperidona plus 9-hidroxi-risperidonă reprezintă 35-45% din doza administrată. Restul reprezintă metaboliții inactivi. După administrarea pe cale 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.

### *Linearitate*

Concentrațiile plasmatică ale risperidonei sunt proporționale cu doza în intervalul terapeutic al dozelor.

### *Vârstnici, insuficiență hepatică și renală*

Un studiu uni-doză de farmacocinetică a arătat în medie concentrații plasmatică ale fracțiunii antipsihotice active mai mari cu 43%, un timp de înjumătățire plasmatică mai lung cu 38% și un clearance redus al fracțiunii antipsihotice active cu 30%. La pacienții cu insuficiență renală s-au observat concentrații plasmatică ale fracțiunii antipsihotice active mai mari și o reducere a clearance-ului fracțiunii antipsihotice active în medie cu 60%. Concentrația plasmatică a risperidonei a fost normală la pacienții cu insuficiență hepatică, dar valoarea medie a concentrației plasmatică a fracțiunii libere de risperidonă a crescut cu aproximativ 35%.

### *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.

### *Gen, rasă și fumător*

O analiză farmacocinetică populațională se pare că nu a evidențiat nici un factor precum genul, rasa și fumatul care să influențeze farmacocinetica risperidonei sau a fracțiunii antipsihotice active.



### 5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate subcronică, în care administrarea a fost inițiată la câini și șobolani imaturi sexual, au apărut efecte dependente de doză la nivelul tractului genital masculin și feminin și al glandele mamare. Aceste efecte au fost legate de concentrațiile plasmatiche crescute de prolactină, ca urmare a acțiunii blocante a risperidonei asupra receptorului dopaminergic D<sub>2</sub>. În plus, studiile pe culturi de țesut sugerează că la om creșterea celulară în tumorile mamare poate fi stimulată de prolactină. Risperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere cu risperidonă efectuate la șobolan au fost observate reacții adverse asupra comportamentului de împerechere al părinților și asupra greutateii la naștere ca și a supraviețuirii puilor. La șobolani, expunerea intrauterină la risperidonă a fost asociată cu deficite cognitive la vârsta adultă. Alți antagoniști ai dopaminei, în cazul administrării la animale gestante, au provocat efecte negative asupra învățării și a dezvoltării motorii la pui. Risperidona nu a fost genotoxică într-o baterie de teste. În studiile de carcinogenitate a risperidonei administrată pe cale orală la șobolani și șoareci s-au observat creșteri ale adenoamelor de glandă pituitară (șoarece), adenoamelor endocrine pancreatice (șobolan), și adenoamelor glandelor mamare (ambele specii). Aceste tumori pot fi legate de antagonismul prelungit asupra receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub> și de hiperprolactinemie. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate legate de tumori la rozătoare în ceea ce privește riscul la om. Modelele animale realizate *in vitro* și *in vivo*, arată că dozele mari de risperidonă pot determina prelungirea intervalului QT, care a fost asociată cu o creștere teoretică a riscului de apariție a torsadei vârfurilor la pacienți.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *RISPERIDONĂ ARENA 1 mg*

Nucleu - amidon de porumb pregelatinizat, lactoză monohidrat, hipromeloză 6 cP, celuloză microcristalină M 101, dioxid de siliciu coloidal anhidru, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Film - hipromeloză 5 cP (E 464), macrogol 400.

#### *RISPERIDONĂ ARENA 2 mg*

Nucleu - amidon de porumb pregelatinizat, lactoză monohidrat, hipromeloză 6 cP, celuloză microcristalină M 101, dioxid de siliciu coloidal anhidru, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Film - alcool polivinilic, dioxid de titan (E 171), macrogol 3350, talc, Yellow orange aluminiu lake (E 110), Quinoline yellow aluminiu lake (E 104), oxid galben de fer (E172).

#### *RISPERIDONĂ ARENA 3 mg*

Nucleu - amidon de porumb pregelatinizat, lactoză monohidrat, hipromeloză 6 cP, celuloză microcristalină M 101, dioxid de siliciu coloidal anhidru, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Film - hipromeloză 5cP, macrogol 400, dioxid de titan (E 171), talc, Quinoline yellow aluminiu lake (E 104).

#### *RISPERIDONĂ ARENA 4 mg*

Nucleu - amidon de porumb pregelatinizat, lactoză monohidrat, hipromeloză 6 cP, celuloză microcristalină M 101, dioxid de siliciu coloidal anhidru, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Film - alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E 171), macrogol 3350, talc, Quinoline yellow aluminiu lake (E 104), Indigo carmine aluminiu lake (E 132).

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVDC /Al-PVDC a câte 10 comprimate filmate.

#### **6.6 Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării și eliminării reziduurilor**

Nu există cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Arena Group S.A.  
Str. Ștefan Mihăileanu, cod 024022, nr. 31, sector 2 ,București, România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11935/2019/01  
11936/2019/01  
11937/2019/01  
11938/2019/01

### **9. DATA AUTORIZĂRII**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019